

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria**



**TESIS DOCTORAL**

**Evaluación de la dosis efecto de propofol con o sin remifentanilo  
para insertar la mascarilla laríngea supreme, implicaciones para la  
seguridad del paciente**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Maite Portas González**

**Directoras**

**Matilde Zaballos García  
M<sup>a</sup> José Anadón Baselga  
M<sup>a</sup> Teresa López Gil**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA Y LEGISLACIÓN SANITARIA**



**EVALUACIÓN DE LA DOSIS EFECTO DE PROPOFOL  
CON O SIN REMIFENTANILO PARA INSERTAR LA  
MASCARILLA LARÍNGEA SUPREME, IMPLICACIONES  
PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE**

**TESIS DOCTORAL**

**MAITE PORTAS GONZÁLEZ**

**DIRECTORES:**

**Dra. MATILDE ZABALLOS GARCÍA**

**Dra. M<sup>a</sup> JOSÉ ANADÓN BASELGA**

**DRA. M<sup>a</sup> TERESA LÓPEZ GIL**

**MADRID, 2015**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DRA. MATILDE ZABALLOS GARCÍA**  
**PROFESORA ASOCIADA DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL Y TOXICOLOGÍA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

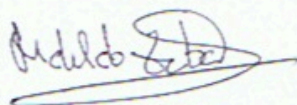
**DRA. M<sup>a</sup> TERESA LÓPEZ GIL**  
**PROFESORA ASOCIADA DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**DRA. M<sup>a</sup> JOSÉ ANADÓN BASELGA**  
**PROFESORA TITULAR**  
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL Y TOXICOLOGÍA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

Dña. **MATILDE ZABALLOS GARCÍA**, profesora asociada del Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Dña. **Mª JOSÉ ANADÓN BASELGA**, profesora Titular y Directora del Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Dña. **Mª TERESA LÓPEZ-GIL** profesora asociada del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio del Hospital Universitario Gregorio Marañón

**CERTIFICAN:** Que Dña. Maite Portas González, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado: **"EVALUACIÓN DE LA DOSIS EFECTO DE PROPOFOL CON O SIN REMIFENTANILO PARA INSERTAR LA MASCARILLA LARÍNGEA SUPREME, IMPLICACIONES PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE"**, el cual consideramos que reúne las condiciones y la calidad científica deseadas para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expedimos el presente informe en Madrid a 29 de octubre de 2015.



Fdo: M. Zaballos García



Fdo: M.J. Anadón Baselga



Fdo: Mª Teresa López Gil



## **AGRADECIMIENTOS**

A Matilde, trabajadora infatigable, por su entusiasmo y tesón, por su generosidad y paciencia infinitas, por creer en mí.

A Maite, por su comprensión y confianza, por su visión de futuro.

A M<sup>a</sup> José, por sus sabios consejos.

A mi madre, luchadora incasable, ejemplo de esfuerzo y constancia.

A mi padre, por su fuerza de voluntad.

A mis compañeras de trabajo, por su apoyo, su ayuda y su cariño durante todos estos años.

A mis compañeros del Grupo de Trabajo para la Seguridad en Anestesiología, por su labor diaria, por asumir mi parte del trabajo en estos últimos meses.

A Archie Ian Jeremy Brain, por todas las vidas que ha salvado y se salvarán gracias a la mascarilla laríngea.

## **DEDICATORIA**

A Héctor, por todo el tiempo que no he podido dedicarle.

A Claudia, el mejor regalo que me ha dado la vida.

A mis pacientes, mi vocación.

## **ÍNDICE**

ABREVIATURAS .....	8
RESUMEN , SUMMARY .....	9
INTRODUCCIÓN .....	15
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	20
HIPÓTESIS .....	25
OBJETIVOS .....	27
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	29
1.1. La seguridad en Anestesiología .....	30
1.2. Historia de la mascarilla laríngea .....	35
1.3. Tipos de mascarillas laríngeas .....	45
1.3.1. Mascarilla laríngea clásica .....	46
1.3.2. Mascarilla laríngea flexible .....	50
1.3.3. Mascarilla laríngea intubadora o Fastrach .....	51
1.3.4. Mascarilla laríngea ProSeal .....	55
1.3.5. Mascarilla laríngea Supreme .....	61
1.4. Sellado de la mascarilla laríngea con el tracto respiratorio y tracto gastrointestinal .....	64
1.5. Valoración preoperatoria y medidas antes de la inserción de la mascarilla laríngea .....	66
1.6. Técnicas anestésicas para la inserción de las mascarillas laríngeas ...	76
1.6.1. Inducción inhalatoria para la inserción de mascarillas laríngeas .....	77
1.6.1.1. Agentes anestésicos inhalatorios .....	77
1.6.1.2. Propiedades fisicoquímicas del sevoflurano .....	77
1.6.1.3. Técnica anestésica de inducción inhalatoria para la inserción de la mascarilla laríngea .....	78
1.6.2. Agentes anestésicos intravenosos .....	80
1.6.2.1. Propofol .....	80
1.6.2.1.1. Farmacología básica .....	81
1.6.2.1.2. Farmacocinética .....	81
1.6.2.1.3. Farmacodinamia .....	84
1.6.2.2. Remifentanilo .....	93

1.6.2.2.1. Farmacología básica .....	95
1.6.2.2.2. Farmacocinética .....	96
1.6.2.2.3. Farmacodinamia .....	99
1.6.2.3. Sistemas Target-Controlled Infusion (TCI) .....	101
1.6.2.4. Técnica de inducción intravenosa para la inserción de la mascarilla laríngea .....	109
1.7. Determinación de la dosis de agente anestésico intravenoso necesaria para la inserción de la mascarilla laríngea .....	109
1.8. Metodología secuencial “up and down” de Dixon .....	111
2. MATERIAL Y MÉTODOS .....	114
2.1. Consideraciones éticas y legales .....	115
2.2. Diseño del estudio .....	116
2.3. Descripción del protocolo del estudio .....	121
2.4. Descripción de las variables del estudio .....	128
2.5. Análisis estadístico .....	131
2.6. Limitaciones .....	133
3. RESULTADOS.....	135
4. DISCUSIÓN.....	149
5. CONCLUSIONES.....	163
6. BIBLIOGRAFIA.....	166
7. ANEXOS .....	176
7.1. Autorización del Comité Ético .....	177
7.2. Autorización de la Agencia Española del Medicamento .....	178
7.3. Consentimiento informado del paciente .....	179

## **ABREVIATURAS**

ASA: American Society Anesthesiologists
BET: bolus elimination transfer
CAM: concentración alveolar mínima
C <sub>50</sub> : concentración 50
CE: concentración efecto
CE <sub>50</sub> : concentración efecto 50
CO <sub>2</sub> : dióxido de carbono
Cp: concentración plasmática
Cp <sub>50</sub> : concentración plasmática cincuenta
DE <sub>50</sub> : dosis eficaz 50
DSG: dispositivo supraglótico
EEG: electroencefalograma
EEUU: Estados Unidos
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ET <sub>50</sub> : concentración tele-espiratoria 50
GABA: gamma aminobutírico
IOT: intubación orotraqueal
IT: intubación traqueal
MDAPE: median absolute performance error
ML: mascarilla laríngea
NMDA: N-metil D-aspartamo
PFO: presión de fuga orofaríngea
PIC: presión intracraneal
RCP: resucitación cardiopulmonar
RMN: resonancia magnética nuclear
SNC: sistema nervioso central
SpO <sub>2</sub> : saturación periférica de oxígeno
TCI: target-controlled infusion
VA: vía aérea
VAD: vía aérea difícil

## **RESUMEN**

## **SUMMARY**

### **TITLE**

**Assessment of effective concentration of propofol with and without remifentanil for LMA-Supreme™ insertion, implications for patient safety**

### **BACKGROUND**

The LMA-Supreme™ is a new, single-use laryngeal mask airway that was recently introduced and combines some of the features of the LMA-Fastrach™ and the LMA-ProSeal™. The mask utilizes an airway tube with an elliptical cross section, which is intended to facilitate placement without requiring the insertion of fingers into the mouth. The LMA-Supreme™ incorporates a drainage tube to permit drainage from and access to the stomach and to provide confirmatory evidence of correct placement. To minimize accidental rotation, the airway tube of the LMA-Supreme™ is much stiffer than that of the LMA-Classic™ or the LMA-ProSeal™. Recently, there has been a growing interest in this device because of favourable studies obtained in several anaesthetic contexts that have proven its effectiveness and safety.

Propofol has been extensively used for insertion of supraglottic devices, generally providing optimal conditions. However, co-induction agents such as opioids are commonly used with propofol to facilitate device insertion and to reduce the dose of propofol along with the adverse effects associated with large propofol doses. When administered with propofol, the ultrashort-acting opioid remifentanil improves clinical conditions for insertion of supraglottic airways and reduces the concentration of propofol required for this purpose.

The propofol requirement for insertion of the LMA-Supreme™ is unknown. Most available data on anaesthetic and co-induction agent requirements for insertion of the LMA-Supreme™ originate from research focused on other evaluations of the device, such as the adequacy of ventilation achieved and the incidence of complications.

Previous studies have shown that the anaesthetic requirements for insertion of different airway devices are dissimilar; these differences may be related to structural changes associated with these airway devices that exert different pressures and forces in the oral and pharyngeal cavities. Consequently,



considering the structural features of the LMA-Supreme™ (a stiffer airway tube, similar to that of the LMA-Fastrach™; large surface area of the inflatable cuff), we postulated that these characteristics might influence the anaesthetic requirements for its insertion.

The aim of this randomized controlled study was to determine the optimal effect-site concentration of propofol in 50% ( $EC_{50}$ ) of adults necessary for successful insertion of the LMA-Supreme™ and to evaluate whether remifentanyl administration reduces the  $EC_{50}$ . We hypothesized that remifentanyl would diminish the effect-site concentration of propofol required for LMA-Supreme™ insertion.

## **METHODS**

This study was a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial (trial registry: NCT01974648 at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Study approval was obtained from the Institutional Review Board of Hospital Gregorio Marañón; oral and written informed consent was obtained from the study participants.

We enrolled ASA physical status I and II patients aged 18–60 years who were scheduled for general anaesthesia in the ambulatory surgery unit. Patients with a potentially difficult airway (Mallampati III or IV, thyromental distance < 6 cm, a limited mouth opening and/or cervical spine disease, sleep apnoea syndrome), reactive airway disease, signs of upper respiratory infection and those showing hiatus hernia or oesophageal reflux were excluded from the study.

The eligible patients were randomly assigned to either the propofol-saline group (PS) or the propofol-remifentanyl group (PR) by simple randomization (computer-generated program). The randomized sequence was stored in sealed opaque envelopes by a different investigator.

Routine non-invasive monitoring (arterial blood pressure and heart rate), pulse oximetry and a bispectral index (BIS) monitor were attached. The patients received 1 mg intravenous midazolam 20 minutes before induction of anaesthesia. Haemodynamic parameters were measured every minute.

The patients were pre-oxygenated with 100% oxygen for 3 minutes. Target-controlled infusions (TCIs) of propofol and remifentanyl were administered with

commercial TCI pumps according to the pharmacokinetic models of Schnider and Minto, respectively.

Anaesthesia was induced using propofol prefilled syringes containing 1% propofol at the predetermined concentration. Propofol infusion was coadministered with either saline or remifentanyl at an effect-site concentration of 5 ng/ml. The first patient in each group received an effect-site concentration of propofol of 4 µg/ml.

Ten minutes following drug administration, a staff anaesthetist with more than 100 LMA uses inserted the LMA-Supreme™ following the manufacturer's recommended technique. A size 4 LMA-Supreme™ was used for women and a size 5 for men; however, a size 3 was chosen for patients weighing ≤ 50 kg. After insertion, the cuff was inflated with air to a maximum pressure of 60 cm H<sub>2</sub>O. Neuromuscular blocking agents were not administered.

Two nurses, who were blinded to the propofol concentration, evaluated each patient's response to LMA-Supreme™ insertion. They classified the response as either "movement" or "no movement". Movement was defined as the presence of coughing, straining, bucking, or gross purposeful muscular movement within 1 minute of airway insertion. Minor movement and hiccups were not considered to represent movement in this trial. Patients experiencing movement received a 1 mg/kg bolus of propofol. Jaw relaxation was graded according to the Muzi score. Jaw relaxation and difficulty in mouth opening were judged solely by the anaesthetist.

The propofol effect-site concentration used for each patient was determined by the response of the previous patient using the modified sequential "up and down method" described by Dixon. The sequence was continued until a sample size of seven crossovers was reached in each group.

After stable ventilation with oxygen in air, oropharyngeal leak pressure (OLP) was measured: the expiratory valve was closed and fresh gas flow to the patient was maintained at 3 l/min; the rising pressure within the system was measured with the pressure gauge and allowed to increase until it stopped rising (the expiratory valve was limited to 40 cm H<sub>2</sub>O).

After the OLP was measured, a 3.5 mm flexible bronchoscope was introduced 1 cm proximal to the end of the airway tube and the laryngeal view was recorded. The fiberscope score was classified using an established scoring

system as follows: grade I = vocal cords not seen, II = vocal cords plus Anterior epiglottis seen, III = vocal cords plus posterior epiglottis seen, and IV = only vocal cords seen.

### **Statistical analysis**

Effect-site propofol concentrations were determined by calculating the midpoint concentration of all independent pairs of patients who manifested crossover from a movement response to a non-movement response. The EC<sub>50</sub> of propofol was defined as the average of the crossover midpoints (mean) in each group.

We also analysed our data using logistic regression curves to determine the probability of “no movement” relative to propofol concentration and to obtain propofol concentrations where 50% (EC<sub>50</sub>) and 95% (EC<sub>95</sub>) of the device insertion attempts were successful in both groups.

A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

### **RESULTS**

A total of 65 patients were assessed for eligibility. Seven patients were excluded. Ultimately, 58 patients were randomized and received their allocated intervention. There were no significant differences in patient demographics or scheduled surgeries between the groups.

In the PS group, the EC<sub>50</sub> of propofol required for LMA-Supreme™ insertion was  $6.32 \pm 0.67$  µg/ml (95% CI, 5.69–6.94 µg/ml). With the addition of 5 ng/ml of remifentanyl, the EC<sub>50</sub> of propofol required for LMA-Supreme™ insertion was  $2.5 \pm 0.80$  µg/ml (95% CI, 1.8–3.1 µg/ml; *p* < 0.0001).

The EC<sub>50</sub> and EC<sub>95</sub> values were 6.09 (95% CI, 4.41–8.42 µg/ml) and 12.09 (95% CI, 4.73–30.9 µg/ml), respectively, in the PS group, versus 2.11 (95% CI, 1.19–3.72 µg/ml) and 4.33 (95% CI, 1.37–13.6 µg/ml), respectively, in the PR group.

In 7 patients (3 in the PS group and 4 in the PR group), we exchanged the LMA-Supreme™ for a LMA-ProSeal™ because of inadequate ventilation. All of these patients exhibited movement after LMA-Supreme™ insertion.

BIS values and baseline haemodynamic did not differ between the two groups. BIS values, systolic blood pressure and diastolic blood pressure decreased

throughout the study period in both groups. Prior to and 1 minute after LMA-Supreme™ insertion, systolic and diastolic blood pressure decreased significantly more in the PR group relative to the PS group. However, 6 minutes after LMA-Supreme™ insertion, there were no significant differences in systolic and diastolic pressures between the groups.

Heart rate significantly decreased relative to baseline values in both groups; notably, heart rate remained statistically lower in the PR group compared with the PS group throughout the study period. The number of patients who required vasopressor or atropine administration for hypotension or bradycardia (3 in each group) did not statistically differ between the groups.

BIS values decreased from baseline in both groups; however, after induction, values were statistically lower in the PS group compared with the PR group. None of the patients manifested recall of intraoperative events after anaesthesia.

Patient responsiveness to LMA-Supreme™ insertion did not significantly differ between the two groups. Desaturation to less than 90% during the anaesthetic induction and LMA-Supreme™ insertion occurred in 2 patients, both belonging to the PR group.

OLP was higher in the PR group, 26 (6) cm H<sub>2</sub>O, than in the PS group, 22 (3) cm H<sub>2</sub>O.

## **CONCLUSIONS**

Our study demonstrated that the propofol requirement for smooth insertion of the LMA-Supreme™ was 60% less when 5 ng/ml remifentanil was co-administered. Using the up-and-down method, we determined that the EC<sub>50</sub> of propofol necessary for LMA-Supreme™ insertion was 2.5 µg/ml (95% CI, 1.8–3.1 µg/ml) with remifentanil co-administration at 5 ng/ml and 6.32 µg/ml (95% CI, 5.69–6.94 µg/ml) without concurrent remifentanil. The EC<sub>50</sub> and EC<sub>95</sub> values were 6.09 (95% CI, 4.41–8.42 µg/ml) and 12.09 (95% CI, 4.73–30.9 µg/ml), respectively, in the PS group, versus 2.11 (95% CI, 1.19–3.72 µg/ml) and 4.33 (95% CI, 1.37–13.6 µg/ml), respectively, in the PR group.

## **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

Aunque en todos los tiempos los médicos han intentado aliviar la enfermedad sin causar más daño, sólo recientemente, en virtud de datos objetivos, la seguridad asistencial ha comenzado a considerarse una parte integral del quehacer sanitario. En este sentido, la Anestesiología ha sido la primera especialidad médica en reconocer la seguridad del paciente como un problema independiente. Así los anestesiólogos hemos liderado la seguridad del paciente desde hace años, tal vez porque la anestesia puede ser peligrosa y no conlleva en sí misma un beneficio terapéutico. Los avances tecnológicos han permitido mejorar la monitorización, la dosificación de los fármacos anestésicos y desarrollar nuevos dispositivos para el control de la vía aérea (VA) y sin duda, mejorar la seguridad del paciente.

Desde las primeras publicaciones en los comienzos de la Anestesiología, una de las mayores preocupaciones de los anestesiólogos era cómo administrar una suficiente cantidad de anestésico que asegurara la adecuación del estado hipnótico del paciente durante el acto quirúrgico. Uno de los anestesiólogos pioneros de los inicios de la Anestesia, John Snow, manifestó prontamente sus dudas acerca de cómo evaluaban sus colegas la profundidad anestésica mediante la respuesta del paciente a un “pinchazo”. Así para John Snow esta práctica no era válida porque repetidamente había observado que el paciente podía no responder a una agresión quirúrgica leve como la sutura de una herida, y sin embargo manifestar una respuesta intensa si se realizaba otra maniobra quirúrgica como una incisión de la pared abdominal. Este autor ya concluyó en 1858, que el estímulo que se debe aplicar al paciente debe ser supramáximo, y que la profundidad anestésica se debía evaluar con la ausencia de respuesta a dicho estímulo. Con posterioridad surgieron las ideas de la dosis, el estímulo, y la respuesta en el órgano diana, sentándose las bases para el desarrollo de métodos para medir y comparar la potencia anestésica, surgiendo así el concepto de “Concentración Alveolar Mínima o CAM”. La CAM es la concentración mínima de anestésico en el alveolo con la que el 50% de los pacientes se mueven ante un estímulo doloroso, este estímulo en el hombre es la incisión quirúrgica. El concepto de CAM como unidad biológica de medida de la depresión del sistema nervioso central (SNC) ocasionada por los agentes anestésicos, ha tenido una gran relevancia

para el clínico y el investigador. El concepto de la CAM surgió para determinar la potencia de los anestésicos inhalatorios; por otro lado, para definir la potencia de los agentes anestésicos intravenosos surgió el concepto de la concentración efecto 50 ( $CE_{50}$ ), definiéndose como la concentración del anestésico en la que el 50% de los pacientes no responden ante un estímulo doloroso. La determinación de la potencia de los anestésicos es útil para medir el margen de seguridad de los fármacos con respecto a su afectación en los órganos vitales, y evaluar el índice terapéutico de los anestésicos. La importancia del conocimiento de la potencia de los fármacos en anestesiología encaja directamente en el aspecto de la seguridad del paciente relacionada con la medicación. La seguridad en la medicación, se puede mejorar utilizando las cinco Rs en la terminología anglosajona: right drug (fármaco adecuado); right route (administrado por la vía adecuada); right time (en el tiempo adecuado); **right dose** (la dosis precisa); right patient (paciente adecuado). En este sentido vemos como el conocimiento de la dosis precisa de los anestésicos forma parte de las medidas de seguridad del paciente en el ámbito quirúrgico. Los errores en la medicación representan la mayor causa de errores en el ámbito hospitalario y se estima que en Estados Unidos (EEUU) pueden causar daño al menos a 1,5 millones de pacientes. La causa más común en los errores en la prescripción de fármacos es además del uso del fármaco incorrecto, el empleo de una dosis inadecuada, y la interacción fármaco-fármaco. Los médicos deben tener en mente las causas más comunes de los errores en la administración de la medicación y revisarlas de forma frecuente. Los anestesiólogos deben monitorizar si la medicación administrada es clínicamente eficaz, no causa daño y si sus efectos adversos son corregidos cuando es necesario.

No cabe duda de que la mascarilla laríngea (ML), en sus diferentes modalidades, ha significado una auténtica innovación en el manejo de la VA, siendo actualmente considerada como el patrón oro de los dispositivos supraglóticos (DSG). La ML ha cambiando la práctica clínica, reemplazando a la intubación orotraqueal (IOT) incluso en intervenciones en las que tradicionalmente esta se utilizaba. La ML ha contribuido notablemente a aumentar la calidad y seguridad de los cuidados de los pacientes. Ha cambiado el manejo de la VA en anestesias regladas y el de la vía aérea



difícil (VAD), pero también ha permitido la oxigenación en las situaciones de riesgo vital tratadas por personal inexperto en la intubación traqueal (IT). La seguridad y eficacia de la ML ha sido demostrada en series amplias y es actualmente de elección en gran parte de las intervenciones que se realizan con anestesia general<sup>1,2</sup>. Con el uso de la ML evitamos la morbilidad asociada a la laringoscopia y a la IT, siendo menor la frecuencia de tos, trismus o laringoespasma (fenómenos que fácilmente pueden provocar importantes cambios hemodinámicos, aumento de la presión intraocular o regurgitación), que tienen especial relevancia en algunas intervenciones como en la cirugía oftalmológica u otorrinolaringológica<sup>3-7</sup>. Desde su introducción en la práctica clínica y tras la primera publicación en el año 1983, hemos asistido a una intensa innovación y modificación de la ML, en un intento de responder a diferentes problemas prácticos encontrados por los anestesiólogos. En este sentido, la ML-Supreme representa la última ML introducida en la práctica clínica siendo un DSG de segunda generación, provisto de un tubo de drenaje gástrico que aumenta la seguridad del paciente frente a la regurgitación. Otro aspecto ventajoso se atribuye a que es un dispositivo desechable eliminando las dudas referentes a la transmisión de enfermedades infecciosas con los dispositivos reutilizables.

La técnica anestésica habitual para la inserción de los DSG consiste en la administración de un agente inductor intravenoso (habitualmente propofol) asociado o no a un opiáceo (fentanilo, alfentanilo, o remifentanilo) o bien la utilización de un agente inhalatorio (comúnmente sevoflurano), también asociado o no a un agente opiáceo.

El propofol es el agente anestésico más empleado para la colocación de las ML y otros DSG porque proporciona condiciones superiores de relajación de la mandíbula, y de supresión de los reflejos de la VA.

Numerosos autores han evaluado las diferentes  $CE_{50}$  necesarias para la inserción de diferentes ML observándose diferencias entre la  $CE_{50}$  que proporciona condiciones adecuadas para la ML-Clásica frente a la ML-ProSeal precisando esta última una  $CE_{50}$  superior (3,14  $\mu\text{g/ml}$  para la ML-Clásica vs. 4,32  $\mu\text{g/ml}$  para la ML-ProSeal)<sup>8</sup>. Así mismo, la asociación de opiáceos como el remifentanilo o el óxido nítrico junto al propofol en la

inducción se ha comprobado que disminuye la  $CE_{50}$  necesaria para colocar dichos dispositivos. En nuestro conocimiento, no hay estudios que hayan evaluado la concentración necesaria de propofol para insertar la ML-Supreme así como la modificación que supone la adición de remifentanilo en los requerimientos de propofol para insertar la ML-Supreme.

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La Anestesiología ha mejorado notablemente su seguridad en las últimas décadas. Los sistemas de notificación de incidentes críticos, la comprensión de la influencia del factor humano en la aparición de eventos adversos (el trabajo en equipo, las habilidades no técnicas) y el empleo de la simulación como herramienta de aprendizaje, han contribuido notablemente a la disminución del riesgo anestésico. Como se ha referido previamente, los errores en la medicación continúan siendo uno de los más comunmente reportados en el ámbito hospitalario. Dentro de los mismos, la inadecuada administración de la dosis precisa de un determinado anestésico para un objetivo específico indudablemente va a repercutir en la seguridad y estabilidad del paciente.

De igual manera el uso de la ML en la práctica anestésica está en continua expansión y no sólo en procedimientos rutinarios de anestesia general, si no que también en el manejo de la VAD. Desde el inicio de la anestesia quirúrgica en 1846, el control de la VA ha sido una habilidad vital para los anestesiólogos. El manejo de la VA representa un objetivo prioritario en la investigación y desarrollo de nuevos dispositivos de instrumentalización de la VA. La IT ha sido el procedimiento más empleado para el control de la VA en pacientes bajo anestesia general, pero no siempre es factible con los medios habituales, y además no esta exenta de riesgos. Desde la aparición de la ML se han comunicado multitud de casos de rescate de un fallo de la IT con su empleo. La realidad actual muestra en numerosos estudios su utilidad en el manejo de la VAD, y está incluida en todos los algoritmos de VAD de las diferentes sociedades anestesiológicas del mundo.

Las dudas referentes a la trasmisión de enfermedades infecciosas con los dispositivos reutilizables ha resultado en la consideración de la ML-Supreme como uno de los dispositivos de mayor interés en la práctica anestésica actual. Esto se debe a la eficacia y seguridad mostradas en numerosos estudios, tanto en los usos sencillos como en los usos avanzados de la ML. Así diversos autores han evaluado su empleo en diferentes tipos de cirugías, en pacientes controvertidos e incluso en situaciones de rescate de una VAD con resultados favorables. Sin embargo, los datos referentes a las necesidades anestésicas y a la dosis de fármacos anestésicos idóneos para

lograr su correcta inserción son limitados. La mayoría de las referencias disponibles provienen de estudios que han analizado otros aspectos de interés de este dispositivo. La técnica anestésica más frecuente para la inserción de los DSG es la utilización de propofol. Habitualmente, la decisión de utilizar un agente coadyuvante como un opiáceo para la inducción de la anestesia es evaluada por el anestesiólogo considerando aspectos tanto del paciente como del procedimiento quirúrgico al que va a someterse. El propofol no posee efectos analgésicos y la asociación de un opiáceo se acompaña de una disminución de los requerimientos de propofol para diversos estímulos nocivos. Por otro lado, en cirugía ambulatoria y en procedimientos cortos la asociación de opiáceos podría obviarse para evitar retrasos en el despertar y efectos secundarios de los mismos como náuseas y vómitos postoperatorios responsables de retrasos en el alta del paciente, mareo y discomfort.

La  $CE_{50}$  de los agentes anestésicos intravenosos se usa como un índice de la relación concentración-efecto, considerando la concentración del fármaco en el volumen central, y por consecuencia próxima al sitio efector. Es una concentración muy útil en la clínica y es la que habitualmente debe conocer el anestesiólogo. La  $CE_{50}$  es la concentración plasmática ( $C_p$ ) del agente anestésico (en este caso propofol) en estado de equilibrio, que produce el 50% del efecto máximo. Se trata de un término farmacodinámico que indica potencia.

Estudios previos han determinado entre otros la  $CE_{50}$  de propofol necesaria para prevenir el movimiento a la incisión quirúrgica, a la IOT y a la inserción de algunos DSG. La asociación de opiáceos u óxido nitroso junto al propofol en la inducción anestésica se ha comprobado que disminuye la  $CE_{50}$  necesaria para colocar dichos dispositivos.

Los estudios realizados hasta la fecha en los que se valoran distintos aspectos del funcionamiento de la ML-Supreme, utilizan para la colocación de la misma, propofol asociado o no a un opiáceo, (remifentanilo, fentanilo) en dosis variable y en general ajustada al peso del paciente (2-3 mg/kg). Por las características y la facilidad de inserción de la ML-Supreme, menos compleja que la ML-Proseal parecería lógico pensar que la  $CE_{50}$  de la ML-Supreme fuera inferior a la de la ML-Proseal y similar a la de la ML-Clásica. Sin

embargo, hasta la fecha ningún estudio ha evaluado la dosis  $CE_{50}$  necesaria para la inserción de la ML-Supreme, ni cómo se modifica esta dosis con la asociación de un opiáceo como el remifentanilo.

Como se ha referido previamente, las dosis de los agentes anestésicos empleadas en estudios previos en los que se ha utilizado la ML-Supreme como parte de la técnica anestésica, han utilizado dosis variables y que no han sido ajustadas de forma estricta las necesidades clínicas del paciente. Estas dosis en general se han tomado como referencia de las empleadas con otros DSG. Sin embargo, la potencial sobredosificación de propofol puede producir hipotensión, la cuál será más marcada en aquellos pacientes con menor reserva funcional. En pacientes con cardiopatía isquémica la hipotensión aumenta el riesgo de angina o infarto de miocardio. En pacientes ancianos, en los que suele asociarse con mayor frecuencia aterosclerosis e hipertensión, o en aquellos con ictus previo, la hipotensión podría dar lugar a isquemia cerebral. La infradosificación de agentes hipnóticos en la inserción de DSG es quizá más peligrosa, dado que no sólo conlleva complicaciones hemodinámicas si no también ventilatorias. La administración de una dosis insuficiente de propofol empeora las condiciones para la inserción de la ML y lo que es más importante, incrementa el riesgo de broncoespasmo y laringoespasmo. La dificultad para la ventilación y la consecuente desaturación arterial de oxígeno derivadas de una técnica inapropiada dependerán de la gravedad del broncoespasmo y el laringoespasmo, así como del tratamiento aplicado. La aparición de un laringoespasmo o de un broncoespasmo en pacientes con patología respiratoria asociada o con cardiopatía isquémica, incrementará el riesgo de isquemia cerebral y miocárdica. Asimismo, la infradosificación suele asociarse a hipertensión y taquicardia, lo cuál aumenta el riesgo de fallo cardíaco e ictus hemorrágico (especialmente en aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, aterosclerosis e ictus previos) y de isquemia miocárdica (incremento del consumo miocárdico de oxígeno).

La mortalidad relacionada con la anestesia ha sido evaluada por diferentes autores, siendo la **sobredosis** o equivocaciones en la administración de medicamentos una de las principales causas de parada cardíaca atribuibles a

la anestesia. Otras causas importantes fueron las arritmias graves, la isquemia miocárdica, la hipovolemia, la hemorragia masiva y el **manejo intraoperatorio de la vía aérea**. Los errores humanos evitables causaron el 53,2% y el 22,2% de las paradas cardíacas y muertes intraoperatorias totalmente atribuibles a la anestesia respectivamente<sup>9</sup>.

En el 5º informe trienal (2003-2005) de Australia y Nueva Zelanda mostró una mortalidad relacionada con la anestesia de 1:53.426 anestésias, algo mayor que la observada en el trienio 2000-2002 (1:56.000). El 66% de los fallecimientos fueron en pacientes mayores de 70 años, el 50% se produjeron en el contexto de cirugías urgentes y el 9% durante endoscopias. Dentro de los factores específicos de anestesia, los relacionados con la técnica anestésica (incluida su elección y aplicación y el **manejo cardiorrespiratorio y de la vía aérea**) fueron los más frecuentes (41%)<sup>10</sup>.

Como podemos ver, los estudios de mortalidad y morbilidad en anestésica, muestran como el control eficaz de la VA y el control cardiorrespiratorio son aspectos clave dentro de la seguridad anestésica.

Así pues, resulta pertinente que además de otros aspectos relacionados con el empleo de la ML-Supreme en el contexto anestésico, que profundicemos en la búsqueda de la dosis que se ajusta a las necesidades específicas para la inserción de la ML-Supreme. Este hallazgo permitirá que evitemos la sobredosificación e infradosificación de los pacientes y los consecuentes efectos adversos hemodinámicos y respiratorios innecesarios que puedan suceder como consecuencia de una administración inapropiada de los fármacos anestésicos durante el manejo clínico de la ML-Supreme.



## **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS**

En virtud de las consideraciones previas acerca de las necesidades de propofol para la inserción de otros dispositivos supraglóticos y considerando el efecto sinérgico en la profundidad anestésica de la asociación de remifentanilo proponemos las siguientes hipótesis:

1. Los requerimientos de propofol para la inserción óptima de la ML-Supreme serán superiores a los precisados cuando se asocie remifentanilo de forma conjunta.
2. La repercusión hemodinámica tras la inserción de la ML-Supreme, será más moderada tras la utilización de propofol y remifentanilo que tras la utilización de propofol de forma aislada.
3. La inducción intravenosa con propofol y remifentanilo para realizar la inserción de la ML-Supreme, proporcionará condiciones más favorables, manifestándose por una menor incidencia de efectos adversos, en comparación con la inducción con propofol de forma aislada.

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

Los objetivos de esta tesis doctoral se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. Determinar las concentraciones clínicas requeridas de propofol para la inserción de la ML-Supreme y examinar en qué medida la asociación de remifentanilo modifica la concentración de propofol requerida para su inserción.
2. Comparar la respuesta hemodinámica durante la inserción de la ML-Supreme entre los dos grupos anestésicos: propofol-salino vs propofol-remifentanilo.
3. Comparar la respuesta en los parámetros de profundidad anestésica (BIS: índice biespectral) ante la inserción de la ML-Supreme bajo los efectos de propofol-salino vs propofol-remifentanilo.
4. Comparar los parámetros de oxigenación entre las dos técnicas anestésicas.
5. Comparar la presión de fuga orofaríngea entre las dos técnicas anestésicas.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## **1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **1.1. La seguridad en Anestesiología**

La seguridad asistencial es un componente esencial de la calidad y la condición previa para la realización de cualquier actividad clínica. Si bien la práctica médica se ha regido desde la antigüedad por el principio “Primum non nocere” sólo recientemente, a la luz de datos objetivos, la seguridad asistencial ha comenzado a considerarse una parte integral del quehacer sanitario. Los anestesiólogos hemos sido pioneros en materia de seguridad del paciente tal y como veremos a continuación.

Podríamos decir que la Anestesiología ha tomado prestada la técnica del incidente crítico descrita en 1954 como una herramienta de evaluación de la conducta humana aplicada a la seguridad aérea. En 1978 Cooper y colaboradores desarrollaron un método para estudiar los errores en anestesia basado en el sistema de incidente crítico de la aviación<sup>11</sup>. Definieron el incidente crítico como un suceso evitable, originado por un error humano o de equipamiento que ocasiona o puede ocasionar (si no se descubre o corrige a tiempo), un resultado no deseable. En 1985 se creó la Anesthesia Patient Safety Foundation. Fue la primera organización en el mundo dedicada exclusivamente a la seguridad del paciente. Actualmente es la publicación más prestigiosa de seguridad en anestesia. En Australia varios grupos adoptaron los métodos de Cooper para el estudio de incidentes con la anestesia y, cuando en 1987 se creó la Fundación Australiana para la Seguridad del Paciente (Australian Patient Safety Foundation), coordinaron el Estudio Australiano de Monitorización de Incidentes (Australian Incident Monitoring Study [AIMS]). Fue el primer programa nacional de comunicación de incidentes.

Fuera del ámbito de la anestesia, la Joint Commision on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) inició en 1996 su política de episodios centinela, con el objetivo de identificar la aparición de sucesos inesperados que tuviesen como resultado la muerte o una lesión física o psicológica grave. En 1998, revisó su política para promover la comunicación de errores médicos y analizar las causas raíz de los episodios. Pero es a partir de la publicación

del informe “To err is human” por parte del Instituto de Medicina de EEUU cuando la preocupación por la seguridad del paciente se convirtió en un tema prioritario, ya que situaba los errores médicos como la séptima causa de muerte en este país<sup>12</sup>. Los errores médicos evitables provocaban más muertes que los accidentes de tráfico, el cáncer de mama y el SIDA juntos. Aproximadamente un 10% de los pacientes ingresados en hospitales sufrieron un efecto adverso, la mitad de ellos prevenibles. La mortalidad asociada a dichos eventos fue del 20%. Supuso un aumento de estancia hospitalaria de 6 días y un aumento del gasto sanitario de 1 billón de € anuales. Se estima que aproximadamente el 95% de todos los eventos adversos no se documentan, con lo cual las cifras reales serían muy superiores. La notificación depende no sólo de la conciencia del error sino también de la buena voluntad para documentarlo y, sobre todo, del clima de la organización y de la confianza que hayan transmitido los líderes de la organización para entender la notificación como una oportunidad para mejorar la seguridad y no como un mecanismo para la culpabilización o la punición.

En el año 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS) exhorta a la creación de programas encaminados a garantizar la seguridad de los pacientes en el sistema sanitario. En el 2004 nace la Alianza Mundial para la Seguridad de los pacientes y, en 2007, pone en marcha el programa “la cirugía segura salva vidas”. Con el objetivo de mejorar la seguridad ligada a los procedimientos quirúrgicos diseña y recomienda poner en práctica un listado de verificación quirúrgica (Fig. 1). En él se presta especial atención a determinados aspectos de la anestesia como la comprobación del equipamiento y medicación anestésica, el riesgo de broncoaspiración y de pérdida de control de la VA, monitorización de la oxigenación mediante pulsioximetría o el riesgo hemorrágico. Esto pone de manifiesto la importancia del manejo de la VA en todo procedimiento quirúrgico que precise cuidados anestésicos.



Antes de la inducción de la anestesia	Antes de la incisión cutánea	Antes de que el paciente salga del quirófano
(Con el enfermero y el anestesta, como mínimo)	(Con el enfermero, el anestesta y el cirujano)	(Con el enfermero, el anestesta y el cirujano)
<p>¿Ha confirmado el paciente su identidad, el sitio quirúrgico, el procedimiento y su consentimiento?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p>¿Se ha marcado el sitio quirúrgico?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No procede</p> <p>¿Se ha completado la comprobación de los aparatos de anestesia y la medicación anestésica?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p>¿Se ha colocado el pulsioxímetro al paciente y funciona?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p>¿Tiene el paciente...</p> <p>... Alergias conocidas?</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p>... Vía aérea difícil / riesgo de aspiración?</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sí, y hay materiales y equipos / ayuda disponible</p> <p>... Riesgo de hemorragia &gt; 500 ml (7 ml/kg en niños)?</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Sí, y se ha previsto la disponibilidad de líquidos y dos vías IV o centrales</p>	<p><input type="checkbox"/> Confirmar que todos los miembros del equipo se hayan presentado por su nombre y función</p> <p><input type="checkbox"/> Confirmar la identidad del paciente, el sitio quirúrgico y el procedimiento</p> <p>¿Se ha administrado profilaxis antibiótica en los últimos 60 minutos?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No procede</p> <p><b>Previsión de eventos críticos</b></p> <p><b>Cirujano:</b></p> <p><input type="checkbox"/> ¿Cuáles serán los pasos críticos o no sistematizados?</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Cuánto durará la operación?</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Cuál es la pérdida de sangre prevista?</p> <p><b>Anestesta:</b></p> <p><input type="checkbox"/> ¿Presenta el paciente algún problema específico?</p> <p><b>Equipo de enfermería:</b></p> <p><input type="checkbox"/> ¿Se ha confirmado la esterilidad (con resultados de los indicadores)?</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Hay dudas o problemas relacionados con el instrumental y los equipos?</p> <p>¿Pueden visualizarse las imágenes diagnósticas esenciales?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No procede</p>	<p><b>El enfermero confirma verbalmente:</b></p> <p><input type="checkbox"/> El nombre del procedimiento</p> <p><input type="checkbox"/> El recuento de instrumentos, gases y agujas</p> <p><input type="checkbox"/> El etiquetado de las muestras (lectura de la etiqueta en voz alta, incluido el nombre del paciente)</p> <p><input type="checkbox"/> Si hay problemas que resolver relacionados con el instrumental y los equipos</p> <p><b>Cirujano, anestesta y enfermero:</b></p> <p><input type="checkbox"/> ¿Cuáles son los aspectos críticos de la recuperación y el tratamiento del paciente?</p>

La presente lista no pretende ser exhaustiva. Se recomienda completarla o modificarla para adaptarla a la práctica local.

Revisado 1 / 2009

© OMS, 2009

**Figura 1.** Listado de verificación quirúrgica.

La OMS estimaba entonces que en el mundo se realizaban 234 millones de operaciones al año, en países industrializados y no industrializados, lo que suponía que 1 de cada 25 habitantes se operaba cada año. En países industrializados los estudios mostraban una mortalidad perioperatoria de 0,4-0,8% y complicaciones mayores 3-17%. En países en desarrollo, estas frecuencias aumentaban considerablemente. Se estimó que entre los pacientes hospitalizados se producen entre un 3-16% de efectos adversos. Además, la mitad de estas complicaciones se produjeron en los cuidados quirúrgicos, y la mitad de todos los efectos adversos se consideraron evitables.

A nivel nacional, en el año 2005 se llevó a cabo el Estudio Nacional sobre Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. El 9,3% de los pacientes sufrió un efecto adverso relacionado con la asistencia sanitaria. El 42,8% se consideraron evitables y un 4,4% ocasionaron el fallecimiento del paciente. El 37,4 % estaba relacionado con la medicación, el 25,3% con la infección

nosocomial y el 25% con problemas técnicos durante procedimientos. Si extrapolamos estas cifras al número de hospitalizaciones publicadas por el INE, nos encontramos que las muertes por eventos adversos evitables suponen casi 4 veces la cifra actual de muertos por accidente de tráfico en nuestras carreteras.

En 2009 se creó SENSAR (Sistema Español de Notificación en Seguridad en Anestesia y Reanimación). Se trata de un sistema de comunicación y análisis de incidentes en Anestesiología y Reanimación cuyo enfoque se centra en el análisis del sistema en un marco que revisa los factores latentes asociados al individuo en contacto con el paciente, el equipo humano, la tarea que desempeñan, el propio paciente, el lugar de trabajo y la organización. Los sistemas como SENSAR permiten aprender de los errores de forma sistemática, fomentan la seguridad asistencial y aprovechan los incidentes sin daño y no solo los eventos adversos. Entre sus limitaciones se incluye la imposibilidad de profundizar al 100% la investigación de incidentes por su carácter anónimo y la infracomunicación.

En 2010 la Sociedad Europea de Anestesiología emitió la llamada Declaración de Helsinki, la cuál incluye los elementos básicos de seguridad a seguir por cualquier servicio de Anestesiología<sup>13</sup>:

1. Los pacientes tienen derecho a esperar estar seguros y protegidos durante su proceso asistencial, y la Anestesiología tiene un papel clave para mejorar la seguridad perioperatoria del paciente. Con este fin, desarrollamos los Estándares internacionales de la *World Federation of Anaesthesiologists* para una práctica segura de la anestesia.
2. Los pacientes desempeñan un papel importante en su seguridad, por lo que deben ser educados sobre ello, y se les deben brindar oportunidades que proporcionen información para mejorar más aun el proceso para otros pacientes.
3. Los que financian la atención sanitaria tienen derecho a esperar que los cuidados perioperatorios de anestesia se administren con seguridad y por tanto deben proporcionar los recursos apropiados.

4. La educación tiene un papel clave en mejorar la seguridad del paciente, y apoyamos totalmente el desarrollo, difusión y realización de formación en seguridad para los pacientes.
5. Los factores humanos desempeñan un papel importante en proporcionar cuidados seguros a los pacientes, y trabajaremos con nuestros compañeros cirujanos, enfermeros y otros para conseguirlo.
6. Nuestros colaboradores de la industria tienen un importante papel que jugar en el desarrollo, fabricación y suministro de fármacos y equipos seguros para la atención de nuestros pacientes.
7. La Anestesiología ha sido una especialidad clave en medicina, que ha liderado el desarrollo de la seguridad del paciente. No somos complacientes y sabemos que aún quedan muchas áreas que pueden mejorarse a través de la investigación y la innovación.
8. Ningún requisito ético, legal o normativo debe reducir o eliminar ninguna de las protecciones existentes para los cuidados seguros establecidos en esta Declaración.
9. Todas las instituciones que proporcionan cuidados anestésicos a pacientes (en Europa) deben cumplir los estándares mínimos de monitorización recomendados por el European Board of Anaesthesiology, tanto en los quirófanos como en las áreas de recuperación.
10. Todas estas instituciones deben tener protocolos y las instalaciones necesarias para gestionar los siguientes aspectos:
  - a. Controlar equipos y fármacos.
  - b. Valoración y preparación preoperatoria.
  - c. Etiquetado de jeringas.
  - d. Intubación traqueal difícil/fallida.
  - e. Hipertermia maligna.
  - f. Anafilaxia.
  - g. Toxicidad por anestésicos locales.
  - h. Hemorragia masiva.
  - i. Control de infecciones.
  - j. Cuidados perioperatorios, incluyendo alivio del dolor.
11. Todas las instituciones que proporcionen sedación a pacientes deben

cumplir los estándares de sedación reconocidos en Anestesiología para la práctica segura.

12. Todas las instituciones deben apoyar la *Safe Surgery Lives Initiative* (Iniciativa la Cirugía Segura Salva Vidas) de la OMS y su lista de verificación.
13. Todos los departamentos de Anestesiología de Europa deben ser capaces de elaborar un informe anual de las medidas tomadas y los resultados obtenidos en la mejora de la seguridad del paciente a nivel local.
14. Todas las instituciones que proporcionan cuidados de Anestesiología a los pacientes deben recoger los datos requeridos para ser capaces de producir un informe anual sobre la morbilidad y mortalidad de pacientes.
15. Todas las instituciones que proporcionen cuidados de Anestesiología a pacientes deben contribuir a las auditorías de prácticas seguras nacionales u otras y sistemas de comunicación de incidentes críticos. Se deberán proporcionar los recursos adecuados para conseguirlo.

## **1.2. Historia de la mascarilla laríngea**

No cabe duda de que la ML, en sus diferentes modalidades, ha significado una auténtica innovación en el manejo de la VA, representando el “gold standard” de los DSG. La ML ha cambiando la práctica clínica, reemplazando a la IOT incluso en intervenciones en las que tradicionalmente ésta se utilizaba. Hoy en día la ML está presente en todos los algoritmos de manejo de la VAD. Este dispositivo ha salvado innumerables vidas desde su aparición hace más de 25 años. Para comprender mejor su origen debemos recordar los inicios de la Anestesiología. A medida que avanzaba el conocimiento sobre los efectos de la anestesia sobre las vías respiratorias, iban surgiendo nuevos dispositivos con el objeto de permeabilizar la VA y prevenir la broncoaspiración. La ML ha sido por decirlo de algún modo, el eslabón perdido. Puede verse como la evolución natural del manejo de la VA.

En 1799 el químico Humphry Davy, de 21 años de edad, descubrió las propiedades analgésicas del óxido nitroso mientras investigaba la aplicación

de los gases sintéticos. Al año siguiente publicó *Researches, Chemical and Philosophical, Chiefly Concerning Nitrous Oxide, or Dephlogisticated Nitrous air, and its Respiration*: “el óxido nitroso parece capaz de destruir el dolor físico, su utilización podría ser ventajosa durante intervenciones quirúrgicas sin gran pérdida sanguínea”. Sin embargo, esta aplicación pasó desapercibida hasta 1844, cuando Horace Wells pidió a Gardner Quincy Colton que le administrara óxido nitroso para la extracción indolora de una pieza dental. El 16 de octubre de 1846 William Thomas Green Morton utilizó éter para la extirpación de un tumor cervical en el Massachusetts General Hospital con gran éxito. En 1849 Crawford Long publicó una exitosa anestesia con éter que había realizado en marzo de 1842. Había nacido la anestesia quirúrgica. La dificultad en el manejo de la VA fue un importante tema de debate tras los primeros fallecimientos de causa anestésica en esa misma década. En 1874 Heiberg publicó “extensión de la cabeza y subluxación mandibular” como una nueva forma de administrar cloroformo. El 22 de mayo de 1880 Howard publicó en Lancet “*Observations on the upper air passages in the anesthetic state*”: explicaba cómo al tirar de la lengua hacia fuera se desobstruía la VA al desplazarla de la pared posterior de la faringe<sup>14</sup>. Aquellas novedosas maniobras salvaron miles de vidas y continúan vigentes hoy en día, como puede apreciarse en cualquier texto de Anestesiología. La anestesia causa obstrucción de las vías respiratorias superiores debido a que genera una hipotonía responsable del desplazamiento posterior de las estructuras faríngeas. La obstrucción se produce a nivel de la nasofaringe y la epiglotis y, en menor grado, en la base de la lengua. Esta situación puede corregirse mediante una ligera extensión de la cabeza, protrusión mandibular y la elevación del mentón. La permeabilidad de las vías respiratorias superiores se consigue mediante DSG o por IT<sup>15</sup>.

El desarrollo del primer DSG se atribuye a Joseph Thomas Clover en 1881<sup>16</sup>. Se trataba de un tubo nasofaríngeo al cuál se conectaba un tubo de goma con forma de embudo para la administración de cloroformo. Dos años después de su muerte, Northrup describió un DSG diseñado por Joseph P O'Dwyer, un pediatra del New York Foundling Hospital. Se trataba de un tubo metálico curvado con el extremo distal en forma cónica que se ajustaba al vestíbulo laríngeo y con un canal para la inspiración y espiración. Inicialmente diseñado

para tratar la narcosis secundaria al consumo de opio, posteriormente fue modificada por Matas en 1900 para la administración de anestésicos volátiles. Que el dispositivo fuera curvo para adaptarse a la anatomía faríngea y pudiera sellar la faringe fueron claves en la evolución de los DSG. Sin embargo, el dispositivo diseñado por O'Dwyer debía ser altamente estimulante y difícil de colocar.

En 1908, Frederick Hewitt, famoso por haber anestesiado a Eduardo VII para el drenaje de un absceso apendicular poco antes de su coronación, publicó un artículo en Lancet describiendo el precursor de los modernos dispositivos orofaríngeos<sup>17</sup>. El primer modelo constaba de un tubo metálico recto y corto con un surco para ser sujetado entre los dientes, el cuál se insertaba en un tubo de goma con extremo distal biselado (Fig. 2). Los modelos posteriores fueron diseñados con el tubo de goma curvo (Fig. 3).



**Figura 2.** Cánula de Hewitt (1908).



**Figura 3.** Cánula de Hewitt curva.

En las dos décadas posteriores se diseñaron al menos unos 30 dispositivos orofaríngeos adaptados para la administración de anestésicos volátiles. Podríamos clasificarlos en tres grandes grupos: con boquilla metálica y tubo de goma, como la cánula de Phillips, cánulas íntegramente metálicas como la

de Waters, más plana, y las de alambre como la de Lumbard. En 1933 Arthur Ernest Guedel, conocido en la época por la autoadministración del óxido nítrico en pacientes obstétricas y el tubo traqueal con neumotaponamiento, modificó la cánula de Waters y diseñó una nueva con boquilla metálica y tubo de goma, menos traumática. Posteriormente fabricada en plástico, 81 años después continúa siendo el dispositivo extraglottico más popular (Fig. 4).



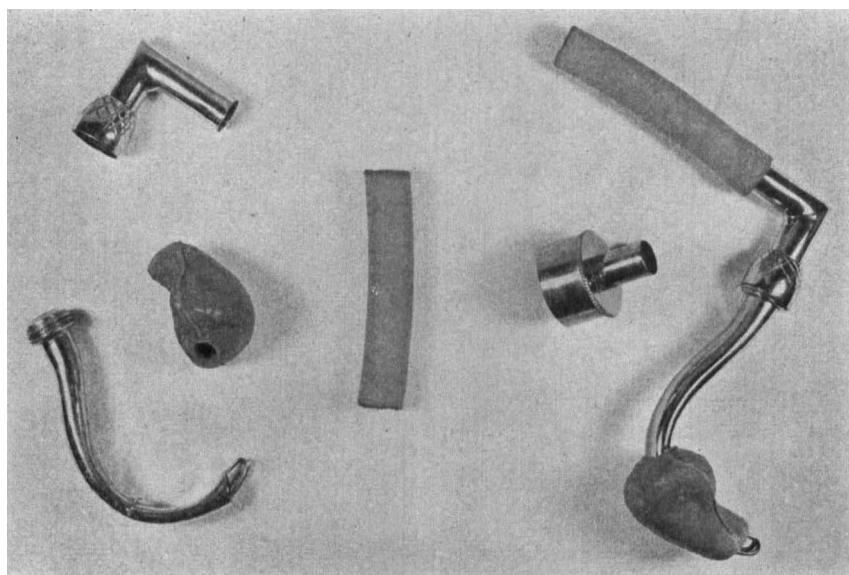
**Figura 4.** Cánula de Guedel.

La cánula de Bergman fue la primera cánula diseñada para ser fabricada en plástico reutilizable mediante esterilización química.

Podríamos decir que la primera descripción de la IT la realizó Avicena en su obra “Liber canonis”. Si bien la primera referencia indiscutible sobre una IT fue realizada en 1788 por Charles Kite con un tubo metálico en forma de jota. Hubo que esperar 90 años, hasta 1878 para la administración de anestesia a través de un tubo endotraqueal. Sir William Macewen, tras leer la descripción de una IOT por un cirujano parisino, PJ Desault, experimentó primero con cadáveres antes de utilizarlo con éxito en la resección de una tumoración oral gigante. En 1902, Franz Kuhn, un cirujano de cabeza y cuello alemán diseñó un tubo endotraqueal flexible y de mayor diámetro que no se acodaba. La punta cónica en forma de bala presentaba orificios. Para proteger la VA se colocaban gasas impregnadas en aceite en la glotis. Durante la Primera Guerra Mundial los anestesiólogos Ivan Magill y Stanley Rowbotham trabajaron con Harold Gilles en cirugía facial reconstructiva. Inicialmente utilizaron 2 tubos, uno fino que se introducía con ayuda de un laringoscopio

en la tráquea para administrar los agentes anestésicos y un segundo tubo más grueso era introducido a través de la otra fosa nasal que se colocaba en la faringe para la espiración. En ocasiones este segundo tubo se introducía espontáneamente en la laringe. Magill desarrolló esta técnica y en 1928 la introdujo como intubación nasal a ciegas.

En 1934 WB Primrose publicó en British Medical Journal la descripción del primer DSG con manguito, diseñado para asegurar un buen sellado durante la utilización de su nuevo aparato de absorción de dióxido de carbono<sup>18</sup>. Un año después Francis Shipway añadió a la cánula de Guedel un balón inflable de goma con una línea de inflado. Se lubricaba previamente a su inserción y una vez hinchado se clampaba la línea de inflado. Además se taponaba la boca con venda de gasa. De este modo se aislaba la tráquea de sangre, secreciones y otros fluidos durante la cirugía intranasal. Los gases anestésicos podían ser administrados mediante una conexión especial diseñada por Ivan Magill en 1922 utilizando un cartucho de fusil. Al igual que Hewitt y Magill, Shipway fue nombrado caballero. En 1937 Beverly C Leech diseñó un dispositivo intermedio entre la mascarilla facial y el tubo endotraqueal (Fig. 5). Se trataba de un dispositivo faríngeo con manguito no inflable que se adaptaba mejor a la faringe<sup>19</sup>.



**Figura 5.** Dispositivo faríngeo de Leech.



La necesidad estimuló el desarrollo de nuevos DSG. El ciclopropano era un anestésico altamente inflamable y caro. No todos los anesthesiólogos poseían la habilidad necesaria para intubar con los laringoscopios de pala recta de la época. Además debemos tener en cuenta que la falta de relajantes musculares implicaba un mayor tiempo de espera hasta conseguir un plano anestésico suficientemente profundo para la IT. Los DSG con manguito permitían aislar los pulmones de contaminantes orofaríngeos. Asimismo, al eliminar fugas, podían reciclarse los gases anestésicos mediante un circuito cerrado, lo cual disminuía los costes al tiempo que aumentaba la seguridad del ciclopropano. Y todo ello, sin necesidad de laringoscopia. Sin embargo, los DSG cayeron en desuso. La Segunda Guerra Mundial fomentó el desarrollo nuevos equipos de intubación y la formación tanto en intubación a ciegas y como mediante laringoscopia. En 1941 Robert Miller diseñó la pala recta del laringoscopio<sup>20</sup>. Dos años después, Sir Robert Macintosh diseñó la pala curva con la idea de disminuir el contacto con la epiglotis y por tanto el estímulo<sup>21</sup>.

En 1946 la publicación de Mendelson sobre el síndrome de inflamación pulmonar secundario a la broncoaspiración, fomentó aun más la IT, a pesar de que la tasa de éxito fuera baja comparada con el estándar actual. La aparición del suxametonio (1951) y la difusión de la pala de Macintosh, contribuyeron notablemente a mejorar el éxito de la IT en anestesia. No así en medicina de urgencias, donde no había personal formado. Quizá la alternativa lógica a la intubación hubiera sido un nuevo DSG. Sin embargo, se optó por un obturador esofágico (Fig. 6)<sup>22</sup>. En 1974 fue aprobado por el American Cardiopulmonary Resuscitation Committee on Standards a pesar de que no ofrecía claras ventajas sobre la combinación de mascarilla facial con Guedel. El obturador se asociaba a una morbilidad no desdeñable: perforación esofágica, insuflación gástrica, obstrucción de la VA secundaria a IT inadvertida, desplazamiento anterior de la tráquea con la consiguiente dificultad para la laringoscopia entre otras.



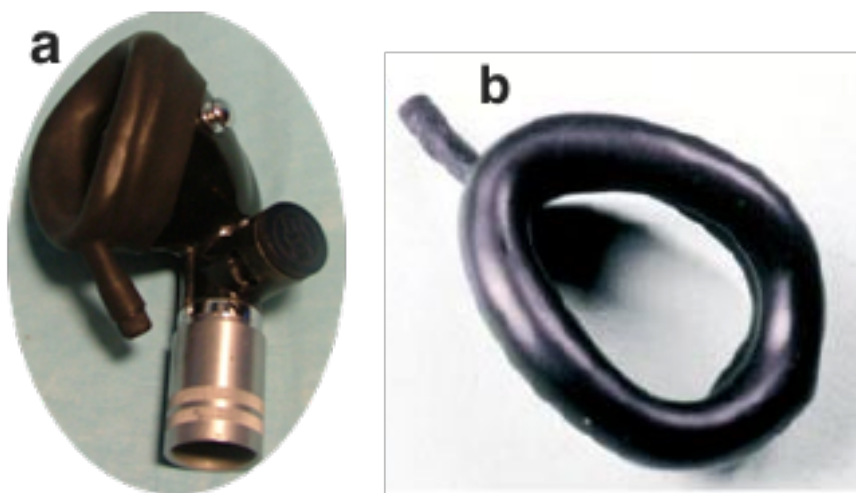
**Figura 6.** Obturador esofágico.

El desarrollo de DSG continuó a pesar del dominio del tubo endotraqueal. En 1949 Berman diseñó el primer competidor real para la cánula de Guedel. Otros autores optaron por modificar dicha cánula. Paralelamente se buscaron nuevas técnicas de intubación. En 1959 Yamamura describió en *Anesthesiology* la primera intubación con “varilla luminosa”. En 1963 Waters publicó en *Anaesthesia* la primera IT retrógrada y en 1967 Murphy comunicó la primera IT mediante fibrobroncoscopia.

En 1977 Berman y en 1981 Williams diseñaron unas cánulas orofaríngeas con curvatura anatómica para dirigir el tubo endotraqueal hacia la apertura glótica. Si bien inicialmente fueron diseñadas para la intubación a ciegas, pronto fueron utilizadas para la IT fibroscópica.

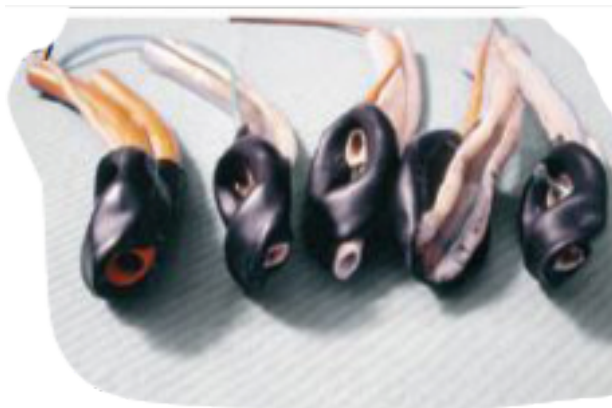
En 1981 Archie Brain diseñó la primera ML. Comenzó realizando estudios en laringes de cadáveres. Observó como el espacio periglótico se adaptaba bien a cuerpos extraños como la comida y por tanto, cabía esperar que esa región tendría una mayor tolerancia al manguito que la glotis o la tráquea. Dicho espacio presentaba forma de barco, con la parte más estrecha frente al esófago y la más ancha hacia la nasofaringe. El casco reposaba sobre la cara anterior de las vértebras cervicales, lo cual permitía ejercer presión sobre la apertura glótica. Brain postuló que el sellado podía incrementarse añadiendo un manguito hinchable en la parte posterior de la ML. En aquella época Brain anestesiaba pacientes para procedimientos de estomatología. Y fue así como se le ocurrió que podría utilizar el manguito de la mascarilla nasal de Goldman habitualmente empleada en procedimientos dentales (Fig. 7a y 7b). Ya solo

quedaba añadir un tubo de plástico y probar el prototipo en cadáveres. En el verano de 1981, se utilizó el primer prototipo en un varón de 40 años al que se intervino de una hernia inguinal. El prototipo se insertó sin incidencias tras una inducción con halotano. Además Brain comprobó que el dispositivo permitía la ventilación manual.



**Figuras 7a y 7b.** Mascarilla dental nasal de Goldman y su manguito.

Un año después comenzó un estudio piloto, y en 1983 publicó en British Journal of Anaesthesia "The laryngeal mask \_ a new concept in airway management". El artículo tuvo escasa resonancia, pero Brain siguió trabajando en el prototipo. Uno de los problemas que tuvo que resolver fue la presión de fuga orofaríngea (PFO), especialmente en varones, en los que en ocasiones no superaba los 20 cm H<sub>2</sub>O. El segundo, la obstrucción de la VA por la epiglotis. Realizó numerosas modificaciones para subsanar dichos problemas (Fig. 8). Diseñó un introductor maleable para evitar que la epiglotis obstruyera la glotis. Esto obligó a abandonar la técnica de inserción tipo Guedel para no producir lesiones. La ML se introducía dirigiendo la punta hacia la base de la lengua y luego hacia la glotis. Posteriormente se colocaron 2 barritas en la apertura glótica de la ML para evitar que la epiglotis la bloquease. Finalmente se incrementó el diámetro anteroposterior de la mascarilla para elevar la epiglotis, abandonándose el uso del introductor.



**Figura 8.** Prototipos de mascarillas laríngeas con el manguito de la mascarilla de Goldman.

En febrero de 1983 rescató una IT fallida en un varón de 114 kg con una obstrucción intestinal. La cirugía duró 3 horas. Se alcanzaron presiones pico de hasta 60 cm H<sub>2</sub>O, probablemente debido a las elevadas presiones intrabdominales y a la gruesa pared torácica. Se consiguió mantener el sellado utilizando un dispositivo que Brain había diseñado para aplicar presión sobre el cricoides. A pesar del éxito del caso, Brain se sintió incomodo durante todo el procedimiento anestésico por el riesgo de broncoaspiración y deseó haber podido realizar una IT. Y así comenzó a trabajar en prototipos de intubación y prototipos con canal gástrico. El primer caso de IT a través de ML lo realizó en mayo de 1983 en un paciente con VAD conocida. Para ello utilizó un nuevo prototipo de intubación con un tubo aéreo de 14 mm que permitía el paso de un tubo endotraqueal de 9 mm. Otro caso con VAD conocida fue intubado a través de dicho prototipo de intubación. Una vez finalizada la colecistectomía, se retiró el tubo y se despertó al paciente con la ML. El registro de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca no mostró cambios durante la inserción ni la IT. En 1984 publicó en Archives of Emergency Medicine un caso en el que el paciente regurgitó unos 30 ml de contenido gástrico. Se insertó una sonda para vaciar el estómago a través de un canal situado detrás del tubo aéreo y se intubó la tráquea a ciegas. No se produjo broncoaspiración.

A finales de 1983 ya estaba claro que era necesario cambiar el material. Los 70 prototipos que utilizaban el manguito de Goldman estaban deteriorándose

y quedándose obsoletos a medida que se sucedían las mejoras en el diseño. A ello se añadían problemas de suministro o de que los manguitos de Goldman sólo permitían fabricar un único tamaño de ML. Brain contactó con Dunlop para fabricar nuevos manguitos con silicona de “grado médico” y con Bivona para fabricar los tubos (la silicona no se adhiere bien al plástico). La silicona permitía disminuir el grosor del manguito y ofrecía una superficie más lisa. De este modo era más probable que la ML se dirigiese por debajo de la cara glótica de la epiglotis en lugar de hacia la valécula y que la epiglotis no obstruyese la glotis. Sin embargo, Dunlop no podía fabricar nuevos moldes adaptados a los cambios del diseño con la rapidez necesaria. En 1986 fabricó nuevos diseños en látex. En los siguientes 6 meses fabricó 60 nuevos diseños con el objetivo de evitar el pliegue de la epiglotis sin renunciar a un sellado adecuado. Una vez desinflado, el manguito debía tener la forma de una elipse muy fina que pudiera sobrepasar la epiglotis. Finalmente ese mismo año retomó la fabricación con Dunlop, pero esta vez con un prototipo de tamaño mayor. La PFO media era de 17 cm H<sub>2</sub>O. El nuevo diseño del sistema de montaje, más preciso, permitía fabricar varios tamaños.

En 1987 Bivona empezó a fabricar 4 tamaños de ML. El tamaño del manguito era ligeramente mayor que el del segundo prototipo de Dunlop, lo cual mejoró la PFO en 2-3 cm H<sub>2</sub>O superior. Los tamaños pediátricos eran copias a escala de las ML de adulto. No obstante, Brain realizó estudios en cadáveres y comprobó su funcionamiento. La ML comenzó a comercializarse en el Reino Unido en 1988. A partir de ese momento se sucedieron numerosas publicaciones, favorables en la mayoría de los casos. En 1991 Brain publicó una carta en *Anaesthesia* en respuesta a los casos en los que se produjeron complicaciones<sup>23</sup>. La falta de experiencia y una inadecuada interpretación clínica estaban detrás de la mayoría de las complicaciones. En Estados Unidos la ML llegó 3 años después. Se realizó una importante campaña educativa para prevenir en la medida de lo posible las complicaciones derivadas del uso inadecuado. Las ventajas de la ML sobre la IOT son múltiples y se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Ventajas de la mascarilla laríngea.

- 
- Fácil y rápida colocación, sin necesidad de relajantes musculares.
  - Evita la respuesta neuroendocrina de la laringoscopia y la intubación.
  - Evita traumatismos potenciales de la laringoscopia y la intubación.
  - Bien tolerada y adecuada cuando mantenemos la ventilación espontánea.
  - Menores requerimientos de agentes anestésicos.
  - Menor incidencia de tos y laringoespasma en la recuperación inmediata.
  - Menor elevación de la presión intraocular.
  - Coste efectividad favorable.
- 

### **1.3. Tipos de mascarillas laríngeas**

Existen 6 tipos de ML actualmente disponibles: Clásica (original), Flexible (tubo aérea flexometálico), Intubadora o Fastrach, ML desechables (ML-Clásica, ML-Flexible, ML-Fastrach, ML-Supreme) y dispositivos de segunda generación como la ML-ProSeal y ML-Supreme (Fig. 9). Estas dos últimas presentan un tubo de drenaje gástrico que aumenta la seguridad del paciente frente a la regurgitación.



**Figura 9.** Mascarillas laríngeas. A: ML-Clásica, B: ML-Flexible C: Intercambiador; D: Tubo traqueal especializado, diseñado para su uso con la ML intubadora; E: ML intubadora (ML-Fastrach); F: ML-ProSeal; G: ML-Supreme.

Todas las ML reutilizables son de silicona y consisten en una máscara elíptica unida a un tubo respiratorio que presentan un manguito inflable con un balón piloto. En su parte proximal presentan un conector estándar de 15 mm. Forman un sellado de alto volumen y baja presión alrededor de la laringe. La presión dentro del manguito, cuando está inflada, no debe superar los 60 cm H<sub>2</sub>O, y la PFO media oscila entre 20 cm de H<sub>2</sub>O en las ML-Clásica y flexible y alrededor de 30 o más para la ML-ProSeal y ML-Supreme.

### **1.3.1. Mascarilla laríngea clásica**

Es el dispositivo original y las otras ML se denominan especializadas y se considera como un dispositivo de primera generación. La ML-Clásica presenta dos barras en la unión del tubo con el manguito para prevenir que la epiglotis obstruya la luz del conducto ventilatorio (Fig. 10). Las indicaciones del uso de la ML-Clásica han evolucionado desde su invención. A medida que se ha ido extendiendo su uso, y los profesionales han adquirido experiencia en su manejo, las indicaciones han ido ampliándose. Para su aprendizaje, el

anestesiólogo debe comenzar con casos sencillos, pacientes que precisen anestesia general en decúbito supino, con una clasificación de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología (American Society of Anesthesiologists - ASA) grado I-II y en cirugía programada que no afecte el tracto respiratorio o digestivo<sup>24</sup>.



**Figura 10.** ML-Clásica.

Una vez que el profesional adquiere una tasa de éxito del 90% en el primer intento de colocación de la ML, se puede pasar a los denominados usos especializados o avanzados (tabla 2).



**Tabla 2.** Usos avanzados de la mascarilla laríngea.

Características del paciente	Técnicas especiales	Tipos de cirugía
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obesidad</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventilación:<ul style="list-style-type: none"><li>- controlada por presión</li><li>- espontánea con soporte de presión</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Laparoscópica</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Utilización de abre bocas (amigdalectomía)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ORL:<ul style="list-style-type: none"><li>-Adenoidectomía, amigdalectomía</li><li>-Timpanoplastia</li><li>-Septoplastia</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con reflujo gastroesofágico</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Posiciones paciente:<ul style="list-style-type: none"><li>- Decúbito lateral</li><li>- Decúbito prono</li><li>- Trendelenburg</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Maxilofacial u oral</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Niños menores de 6 años</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Cirugía tiroides</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ancianos</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Cirugía hombro</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paciente con VAD</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Cirugía mama</li></ul>

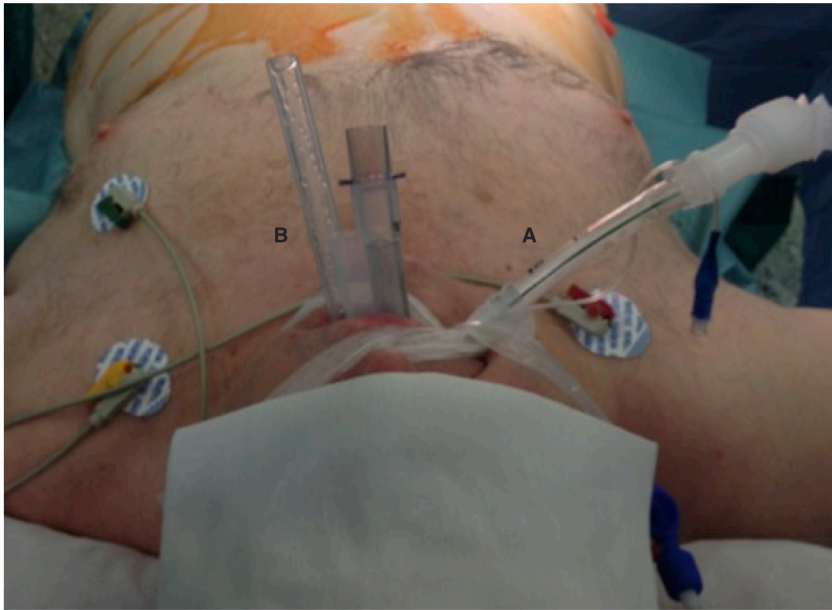
La ML-Clásica se utiliza en pruebas radiológicas como la resonancia magnética nuclear (RMN) en pacientes pediátricos. El testigo del neumotaponamiento tiene un muelle metálico que interfiere con la imagen en las exploraciones de cabeza y cuello. Para evitar dichas interferencias se ha diseñado un modelo sin componente metálico. En radioterapia pediátrica presenta numerosas ventajas sobre el tubo endotraqueal siendo alguna de las más relevantes que no se introduce en la tráquea, con lo cual se elimina el riesgo de estenosis traqueales postintubación. Debemos recordar que en muchos casos los pacientes requieren sesiones diarias de radioterapia durante varias semanas, lo cual incrementaría, si se realizara intubación, el riesgo de problemas post-intubación. Los requerimientos anestésicos asociados al uso de la ML-Clásica son menores que para el tubo endotraqueal al ser menos estimulante. Permite la ventilación espontánea y

una recuperación más rápida. Otras aplicaciones de la ML-Clásica incluyen procedimientos diagnósticos o terapéuticos breves en pacientes pediátricos, como por ejemplo punciones lumbares, biopsias de médula ósea, colocación o retirada de catéteres centrales tipo Port-a-Cath entre otros. En cardiología se ha empleado para la ecocardiografía transesofágica en aquellos pacientes que no toleran la prueba bajo anestesia tópica y sedación consciente, así como en técnicas como la cardioversión eléctrica en pacientes en los que la ventilación con mascarilla facial resulta inadecuada.

En procedimientos de cabeza y cuello generalmente se emplea la mascarilla laríngea flexible. La ML-Clásica resulta muy cómoda en procedimientos de neumología intervencionista. Permite valorar la tráquea, aplicar laser Nd YAG, crioterapia, dilataciones y colocar stents en estenosis traqueales. Para esto último es especialmente útil. El tubo aéreo de la mascarilla tiene un diámetro mayor que el tubo endotraqueal y permite una buena ventilación durante el procedimiento.

En la cirugía de tiroides o de tronco cerebral permite valorar si existe afectación de la función de las cuerdas vocales secundaria a posibles lesiones nerviosas asociadas a la intervención. Para ello se coloca la mascarilla detrás del tubo endotraqueal y se procede a la extubación (Fig. 11). A continuación se realiza la valoración de las cuerdas mediante broncoscopia flexible, que se introduce a través de la ML.

La estabilidad hemodinámica asociada al uso de la ML puede ser beneficiosa en cirugía intracraneal (reparación de aneurismas) para prevenir el incremento de la presión intracraneal (PIC). Una vez finalizada la intervención quirúrgica se intercambia el tubo endotraqueal por la ML para realizar la extubación.



**Figura 11.** Paciente en el que se ha insertado al finalizar la intervención y antes de retirar el tubo endotraqueal (A) una mascarilla laríngea, en este caso una ML-ProSeal (B). Con esta técnica se puede proceder a la extubación del paciente y posterior evaluación mediante fibrobroncoscopia de las cuerdas vocales si el procedimiento quirúrgico lo requiere, o a realizar una extubación suave y menos estimulante en caso de que se considere lo más adecuado para el paciente.

Otras aplicaciones quizá más habituales son las válvulas de derivación ventrículo peritoneales o la colocación de halos estereotáxicos en niños.

### **1.3.2. Mascarilla laríngea flexible**

En muchas intervenciones, especialmente las de cabeza y cuello, cirujano y anestesiólogo comparten el acceso a la VA. Tradicionalmente se han empleado tubos endotraqueales anillados para evitar que se acoden durante su manipulación por el cirujano. En 1989 se probaron con éxito los primeros prototipos de mascarillas laríngeas flexibles (ML-Flexibles) en extracciones de cordales y amigdalectomías<sup>25</sup>. Se sustituyó el tubo de la ML-Clásica por otro anillado más largo también de silicona de grado médico. La consecuencia negativa era el aumento de las presiones al disminuir el diámetro interno y aumentar la longitud del tubo en comparación con la ML-Clásica, pero similares a las de un tubo endotraqueal del mismo tamaño. La gran ventaja era que se evitaba el acodamiento (Fig. 12).



**Figura 12.** ML-flexible.

En pacientes pediátricos se utilizan en amigdalectomías, adenoidectomías, timpanoplastias, miringoplastias, septo-rinoplastias, polipsectomía nasal, reparación de paladar hendido entre otras. La mascarilla aísla de sangre la glotis y la tráquea. Esto junto al hecho de que sea menos estimulante, explica la menor incidencia de complicaciones respiratorias y cardíacas en la extubación.

Los pacientes con presión intraocular elevada que van a ser sometidos a una intervención intraocular (cataratas, trabeculectomía, cirugía vitro-retiniana) pueden experimentar un aumento de la presión intraocular durante la laringoscopia, IT y extubación. En niños se emplea en cirugía de estrabismo, gonioscopia, cirugía palpebral, esclero-conjuntival y de conducto nasolacrimal y retirada de cuerpo extraño.

### **1.3.3. Mascarilla laríngea intubadora o Fastrach**

En 1993 Brain retomó los trabajos sobre la ML-Fastrach que había iniciado una década antes. El tubo aéreo era demasiado estrecho y largo para acomodar un tubo endotraqueal convencional, resultaba difícil retirar la mascarilla tras la intubación, era demasiado blanda para las manipulaciones en la laringe y las barritas de la apertura glótica dificultaban el paso del tubo.

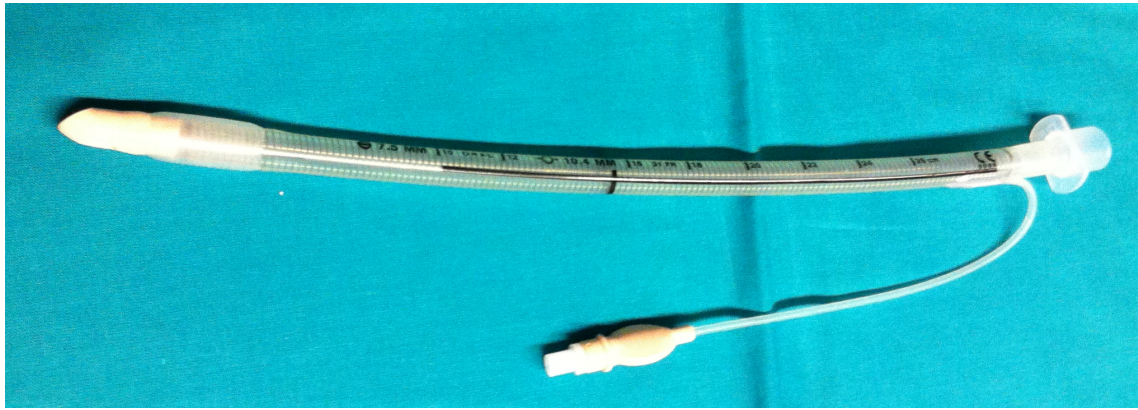
El nuevo prototipo presentaba un tubo corto y ancho (13 mm) de acero inoxidable que acomodaba fácilmente un tubo endotraqueal de hasta 8,5 mm. Así mismo el asa integrada permitía movilizar el manguito en la laringe. El extremo proximal del tubo de 15 mm funciona como un conector universal. El

estudio publicado en 1995 con tubos de PVC mostró un éxito para la intubación a ciegas del 93%, el 28% de los cuales requirió múltiples intentos<sup>26</sup>. Para mejorar el prototipo se estudiaron 50 RMN de laringes normales. En el laboratorio se probaron diversos tubos endotraqueales. Las investigaciones sugerían incrementar la curva de la mascarilla y utilizar un tubo recto anillado de silicona con punta flexible. Además se sustituyeron las barritas de la apertura glótica por una barra elevadora de la epiglotis (Fig. 13).



**Figura 13.** ML-Fastrach.

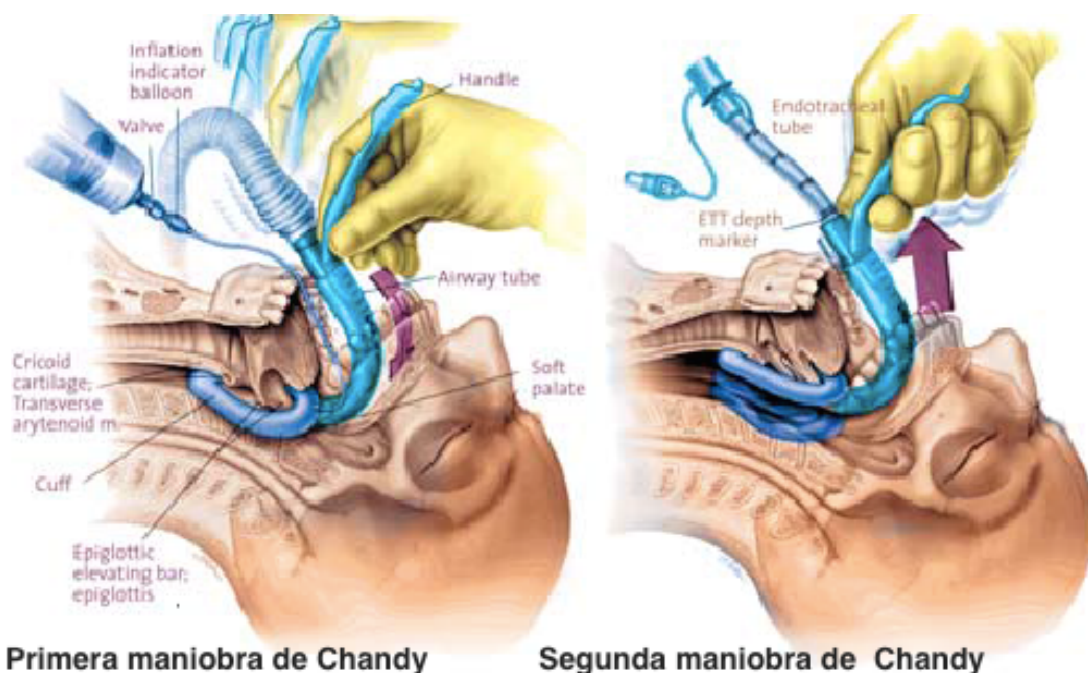
El diseño final del tubo endotraqueal presentaba un conector universal extraíble, un bisel hemisférico, una línea vertical para orientar el bisel, una línea horizontal que cruza la vertical para indicar el punto en el que el tubo levanta la barra elevadora de la epiglotis y una línea del testigo del neumotaponamiento integrada en la pared del tubo endotraqueal (Fig. 14). La ML-Fastrach empezó a comercializarse en 1997 como un dispositivo para intubación a ciegas o guiado por fibrobroncoscopio sin necesidad de movilización cervical.



**Figura 14.** Tubo endotraqueal de ML-Fastrach.

La ML-Fastrach se inserta totalmente deshinchada y lubricada con lubricante hidrosoluble. Para su colocación, se introduce la punta de la mascarilla y se moviliza arriba y abajo para extender el lubricante por el paladar duro. Se avanza la mascarilla hasta que la parte recta del tubo contacta con la barbilla del paciente y entonces se gira resbalando por el paladar blando y la pared posterior de la faringe. El manguito se infla hasta alcanzar una presión de 60 cm H<sub>2</sub>O. Para establecer una ventilación óptima se realiza la denominada primera maniobra de Chandy (Fig.15). Ésta consiste en pequeños movimientos de rotación en el plano sagital hasta que se consigue la menor resistencia a la ventilación manual. Para intubar se lubrica el tubo de la mascarilla y se introduce hasta que se deslice con facilidad pero sin sobrepasar la marca horizontal de 15 cm (para que no se levante la barrita elevadora de la epiglotis). Se sujeta la mascarilla por el asa y se tracciona levemente hacia delante y hacia arriba (segunda maniobra de Chandy, Fig. 15).



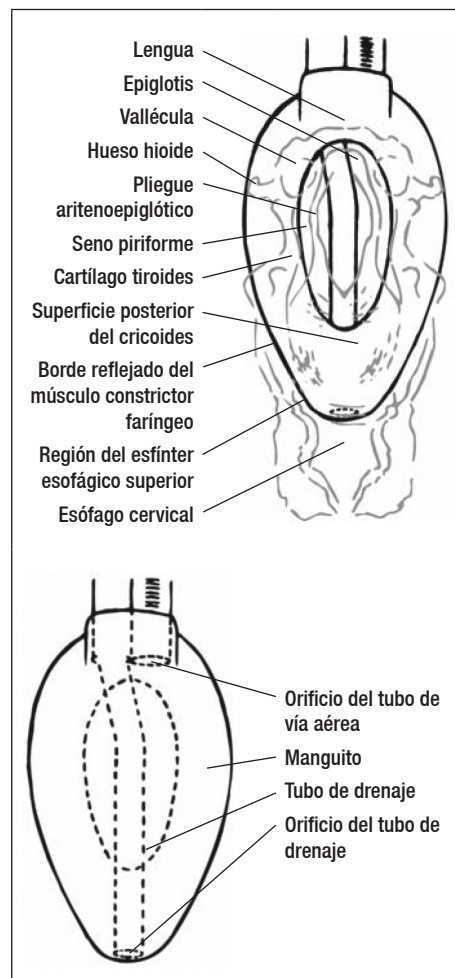


**Figura 15.** Maniobras de Chandy. Modificado de Verghese C. Laryngeal mask airway devices: Three maneuvers for any clinical situation. Anesthesiology News. 2010.

De este modo se mejora el sellado y el alineamiento del tubo y la tráquea. A continuación se avanza el tubo 1,5 cm una vez pasada la marca situada a 15 cm. Si no se nota resistencia se continua avanzando un poco más. Se infla el neumotaponamiento del tubo y se comprueba la intubación. Para retirar la mascarilla se utiliza un estabilizador que se conecta al extremo proximal del tubo, sin el conector universal. Se desinfla la mascarilla y se retira deslizándola sobre el tubo y el estabilizador hasta la boca. Seguidamente se retira el estabilizador y la mascarilla sujetando firmemente el tubo para no extubar al paciente. En un estudio realizado en 254 pacientes con vía aérea difícil (Cormack-Lehane IV/IV, inmovilización cervical, halo estereotáxico, vía aérea distorsionada por tumores, cirugía o radioterapia) la ventilación se consiguió en todos los pacientes en 3 intentos o menos. La intubación a ciegas se consiguió en el 97% de los casos y en el 100% cuando se guió con un fibrobroncoscopio<sup>27</sup>. La ML-Fastrach ha sido incluida en las guías internacionales para el manejo de la vía aérea difícil<sup>28</sup>.

#### 1.3.4. Mascarilla laríngea ProSeal

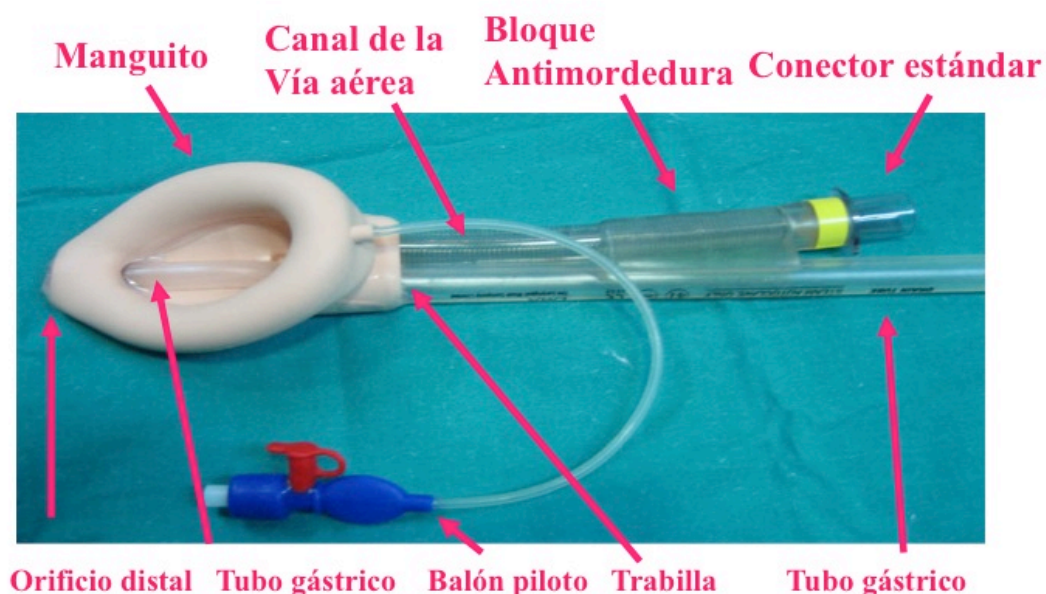
Tras años de mejoras en el diseño orientadas a separar el aparato digestivo del respiratorio, la ML-ProSeal empezó a comercializarse en el año 2000. Esta mascarilla también denominada como dispositivo de segunda generación, permite el paso de sondas gástricas a su través protegiendo de la regurgitación, ofrece un mejor sellado alrededor de la glotis, reduce la fuga de gases inspiratorios al estómago, se adapta mejor a la faringe y a la ventilación mecánica y permite detectar su colocación incorrecta. Está diseñada para adaptarse a la hipofaringe (Fig. 16, manual de instrucciones de la ML-ProSeal).



**Figura 16.** Posición de la ML-ProSeal en relación a la anatomía faríngea.



Presenta un manguito principal que sella alrededor de abertura laríngea y un manguito posterior que mejora el sellado. Adherida a la mascarilla hay una línea de inflación que termina en un globo piloto y una válvula para inflar y desinflar la mascarilla (Fig. 17). A la válvula se ha ajustado un tapón rojo para ayudar a que la esterilización por vapor sea más efectiva. El tubo de drenaje gástrico pasa junto al conducto de la VA y atraviesa la cazoleta de la mascarilla hasta la punta que queda enfrentada con esfínter esofágico superior. El tubo de la VA esta reforzado con alambre para evitar que se aplaste y termina con un conector estándar de 15 mm. Incorpora un bloqueador de mordida y una pestaña para acomodar el dedo índice o el pulgar para la inserción manual. La posición del tubo de drenaje gástrico dentro del manguito además de la función de aislamiento de la VA y digestiva, evita que la epiglotis ocluya el canal de VA, eliminando así la necesidad de las barras de apertura de las mascarillas de primera generación. La disposición de ambos tubos: aéreo y digestivo, reduce la eventualidad de que la mascarilla gire sobre sí misma.



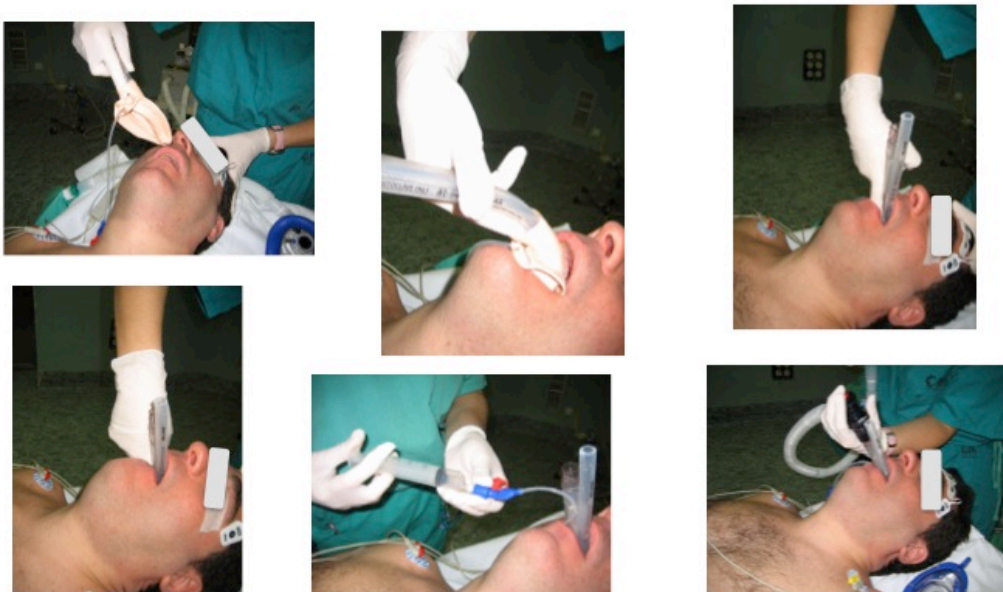
**Figura 17.** Componentes de la ML-ProSeal.

Existen 6 tamaños, incluidos los pediátricos, si bien éstos carecen del manguito posterior.

La mascarilla está diseñada para ser un dispositivo que estimule lo mínimo posible la VA. Cuando está totalmente insertado según la técnica recomendada, la punta distal del manguito se apoya contra el esfínter esofágico superior. Sus lados en frente a las fosas piriformes y el borde superior descansa contra la base de la lengua.

La ML-ProSeal puede utilizarse en ventilación espontánea y con presión positiva durante procedimientos anestésicos rutinarios y de emergencia, en pacientes que hayan ayunado. También está indicada para asegurar la VA de forma inmediata en situaciones de VAD conocida o que inesperadamente ofrezcan dificultades. Otras indicaciones incluyen la resucitación cardiopulmonar (RCP) en el paciente profundamente inconsciente con reflejos glossofaríngeos y laríngeos ausentes que requiera ventilación artificial, o cuando se requiera asegurar la VA de forma inmediata y no se pueda realizar la IT por falta de personal capacitado o equipo o cuando los intentos de intubación han fallado.

Antes de insertar la ML-ProSeal hay que seleccionar el tamaño adecuado y comprobar que se encuentra en perfecto estado. Se desinfla totalmente con el desinflador o a mano comprimiendo el extremo distal con el índice y el pulgar a la vez que se tracciona de la línea de inflado. Se lubrica la punta con lubricante hidrosoluble y se inserta con el paciente en posición de olfateo apretando la punta contra el paladar. Si se utiliza el dedo índice, éste se introduce en la pestaña cogiendo la mascarilla como un lápiz (Fig. 18).

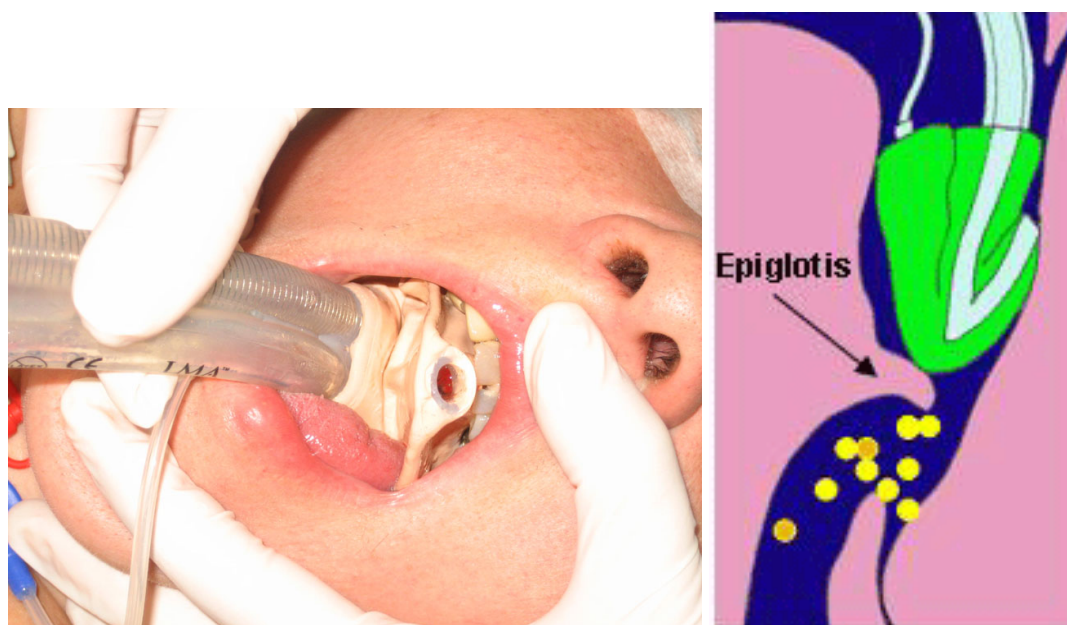


**Figura 18.** Secuencia de la técnica de inserción clásica con la ML-ProSeal.

El agente inductor recomendado es el propofol, si bien los agentes inhalatorios suministran excelentes condiciones en niños y algunos adultos. Si la anestesia no es lo suficientemente profunda el paciente puede toser o sostener la respiración durante la inserción. Si esto sucede debe profundizarse inmediatamente la anestesia con agentes inhalatorios o intravenosos y se debe ventilar a mano. Si no se puede abrir la boca del paciente lo suficiente para insertar la ML-ProSeal hay que asegurarse de que la profundidad anestésica sea adecuada. Una vez confirmado, un ayudante puede tirar de la mandíbula hacia abajo hasta que la mascarilla pase entre los dientes. El manguito debe inflarse sin superar los 60 cm H<sub>2</sub>O. El volumen inicial del manguito va a variar de acuerdo con el paciente, el tamaño del dispositivo, la posición de la cabeza y la profundidad anestésica. Mientras se infla el manguito no se debe sostener el tubo puesto que esto evita que la ML-ProSeal se acomode en su lugar. A menudo se nota un movimiento hacia fuera del tubo cuando el dispositivo se acomoda en la hipofaringe. Un inflado

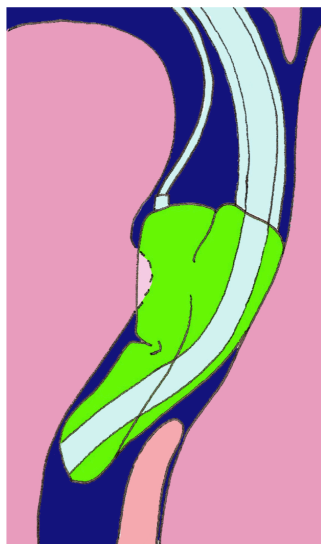
excesivo puede desplazar la mascarilla proximalmente, disminuyendo el sellado o incluso obstruir la glotis (cierre mecánico de las cuerdas).

Si la ML-ProSeal está colocada correctamente no debe fugar. El bloqueador de mordida debe estar entre los dientes. Para detectar más fácilmente si la mascarilla está mal posicionada, se coloca 1-2 ml de lubricante en el extremo proximal del tubo de drenaje. Si el lubricante es expulsado durante la inspiración, la mascarilla está mal colocada. Otra forma es que no pase una sonda gástrica (puede indicarnos que punta de la mascarilla está doblada). En este caso existe riesgo de regurgitación y aspiración pulmonar porque puede no ser diagnosticado ya que la ventilación puede ser posible (Fig. 19).



**Figura 19.** ML-ProSeal con la punta doblada en una paciente que precisaba cirugía menor de oído. En el esquema se aprecia como puede producirse la aspiración de contenido gástrico si no se diagnostica esta malposición.

Para distinguir si la fuga se debe a que la ML-ProSeal está poco progresada o que ha entrado en la glotis, se empuja hacia dentro. Si deja de fugar, es que estaba poco introducida y si aumenta la obstrucción es que estaba en la glotis (Fig. 20).



**Figura 20.** Esquema mostrando la entrada en la glotis del extremo distal de la ML-ProSeal.

Si hay escapes del tubo de drenaje a pesar de que el dispositivo está bien colocado, puede que el tubo de drenaje interno esté roto, por lo que la ML-ProSeal deberá ser sustituida. El dispositivo se debe fijar con cinta adhesiva ejerciendo una suave presión sobre el extremo exterior del tubo de la VA (Fig. 21). Esto asegura que la punta de la mascarilla está apoyada con seguridad contra el esfínter esofágico superior.



**Figura 21.** Fijación de la ML-ProSeal.

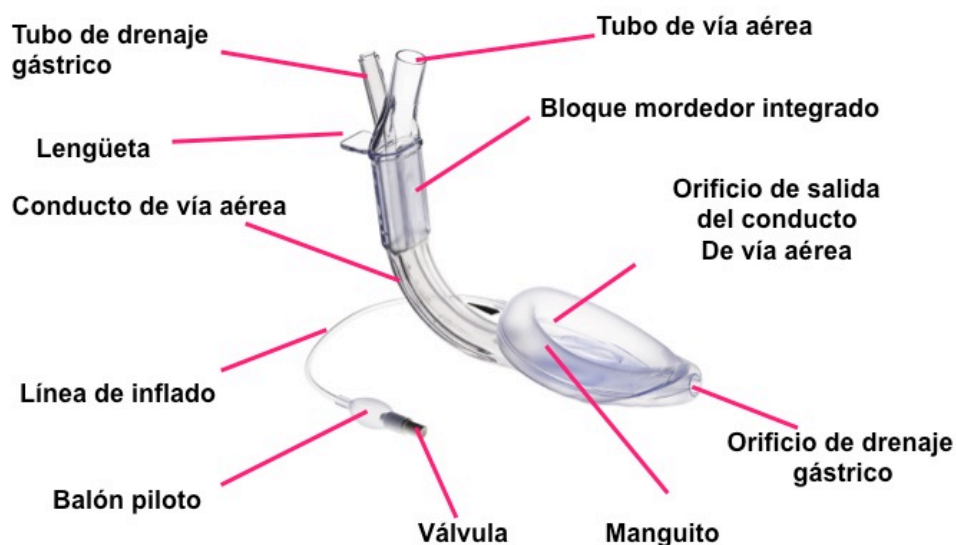
Como con otros métodos de manejo de la VA, se recomienda la monitorización con oximetría de pulso y capnografía. Aunque puede ser utilizada en pacientes que respiran espontáneamente, la ML-ProSeal ha sido diseñada para usarse en ventilación con presión positiva, con y sin relajantes musculares. Los volúmenes corrientes no deben exceder de 8 ml/kg y las presiones de inspiración pico deben mantenerse dentro de la PFO máxima, que es unos 10 cm H<sub>2</sub>O más elevada que la de la ML-Clásica. Si se utiliza óxido nítrico debe tenerse en cuenta que éste difunde al manguito, incrementando la presión dentro del mismo, por lo que debe vigilarse.

### **1.3.5. Mascarilla laríngea Supreme**

La ML-Supreme fue desarrollada en 2007 y comparte algunas de las características de la ML-ProSeal y la ML-Fastrach siendo además una ML de uso único. Está fabricada con PVC medicalizado y no contiene látex en su



composición. Presenta un tubo aéreo rígido y de forma elíptica para evitar su rotación una vez posicionada y que facilita su inserción sin necesidad de ser guiada de forma digital o bien con una herramienta introductora. A su vez posee un tubo de drenaje gástrico que atraviesa la cazoleta de la mascarilla y que está reforzado en su extremo distal con el objetivo de que se mantenga permeable cuando está posicionada. El tubo de drenaje gástrico permite el paso de una sonda gástrica de hasta 16 F. El manguito está diseñado para ofrecer una mayor presión de sellado que la ML-Clásica, con un refuerzo distal que evita que la mascarilla se doble sobre si misma durante su inserción. Incluye un bloque antimordida para evitar la obstrucción de la VA y unas aletas en el orificio distal para prevenir la obstrucción por la epiglotis (Fig. 22).



**Figura 22.** Componentes de la ML-Supreme.

En un estudio prospectivo realizado en 205 pacientes sometidos a cirugía ortopédica en decúbito prono, en 185 de ellos se insertó con éxito en el primer intento. En los 205 pacientes se observó regurgitación de contenido gástrico a

través del tubo de drenaje, sin que se produjera una broncoaspiración clínicamente relevante. Ningún paciente requirió el cambio a decúbito supino como consecuencia de problemas anestésicos<sup>29</sup>.

Seet y colaboradores compararon la ML-ProSeal con la ML-Supreme en 99 pacientes sometidos a cirugía mayor ambulatoria y encontraron una mayor PFO en el grupo de la ML-ProSeal ( $25 \pm 6$  cm H<sub>2</sub>O vs  $21 \pm 5$  cm H<sub>2</sub>O, IC 95%  $p < 0.001$ ) y mayor éxito de inserción en primer intento en el grupo de la ML-Supreme (98% vs 88%,  $p = 0.04$ )<sup>30</sup>.

Eschertzhuber y colaboradores también encontraron una mejor PFO con la ML-ProSeal que con la ML-Supreme<sup>31</sup>, 34 vs. 28 cm H<sub>2</sub>O para 40 ml de volumen de inflado del manguito. Sin embargo ni el grupo de Verghese<sup>32</sup> ni el de Hosten<sup>33</sup> encontraron diferencias. La tasa de éxito de inserción en el primer intento fue del 86-100%. La PFO osciló entre 23-39 cm H<sub>2</sub>O. El índice de complicaciones fue bajo, incluyendo molestias faríngeas, vómitos, odinofagia, y lesión de vía aérea superior.

Se han comunicado casos de su uso como rescate de una VAD. No obstante, no existen datos suficientes como para valorar su eficacia como dispositivo de ventilación en casos de VAD.

La ML-Supreme puede ser utilizada como conducto para la intubación, si bien debido al reducido tamaño y forma ovalada del tubo aéreo el tubo endotraqueal debe ser más pequeño. Otras alternativas descritas para la IOT con este dispositivo es intercambiar la ML con un catéter de intubación de Aintree, con una guía metálica o una guía de intubación no permeable tipo Eschmann<sup>34</sup>. En caso de optar por el catéter de Aintree, se introduce un broncoscopio flexible fino a su través. Una vez en la tráquea se retira el broncoscopio y la ML. Seguidamente con la ayuda de un laringoscopio se intercambia el catéter por el tubo endotraqueal del tamaño deseado. Para la opción de la guía metálica, ésta se introduce a través del canal de un broncoscopio fino. Una vez en tráquea, se retira el broncoscopio flexible y la mascarilla. A continuación se intercambia la guía metálica por un intercambiador hueco, como por ejemplo el catéter de Ardnt y éste a su vez



por un tubo endotraqueal. La técnica descrita con guía tipo Eschmann consiste en introducir ésta a través del canal aéreo junto con un broncoscopio flexible. Una vez en la tráquea se retira el broncoscopio y la ML-Supreme y se intercambia la guía por un tubo endotraqueal. La cuarta opción consiste en utilizar un tubo endotraqueal pequeño como paso intermedio a un tubo endotraqueal mayor. Se introduce en la tráquea un tubo de 6 mm de diámetro guiado por broncoscopio flexible. Se retira el broncoscopio y se introduce un catéter de Aintree a través del tubo endotraqueal y se retira la ML-Supreme. Por último se intercambia el tubo de 6 mm por otro del tamaño adecuado. Hasta la fecha no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de la ML-Supreme como dispositivo de intubación en una VAD.

La ML-Supreme es comparable a la ML-ProSeal en cuanto al tiempo de inserción y manejo de la VA con escasas complicaciones. En algunos estudios la ML-ProSeal muestra PFO superiores a la ML-Supreme. Si se compara con el dispositivo i-gel, la ML-Supreme presenta resultados similares en cuanto a tasa de éxito y complicaciones. Si bien algunos estudios muestran tiempos de inserción más cortos y mejores PFO para la ML-Supreme.

#### **1.4. Sellado de la mascarilla laríngea con el tracto respiratorio y tracto gastrointestinal**

##### **Sellado con el tracto respiratorio**

El mecanismo de sellado con el tracto respiratorio de la ML está determinado por la relación entre la presión de la mucosa y la PFO compartiendo estos dos aspectos esenciales todas las ML. Con bajo volumen en el manguito, el factor principal de sellado es la adaptación del manguito a la anatomía faríngea. Pero cuando el volumen del manguito es mayor, se suma la presión en la mucosa. El patrón de cambio de sellado a medida que aumenta el volumen del manguito sigue una curva exponencial, y se aplanan entre la mitad y los dos tercios del volumen máximo recomendado<sup>16</sup>. El sellado suele ser mejor en mujeres que en varones, en pacientes obesos y en pacientes relajados con bloqueantes neuromusculares. Algunas ML como la ML-ProSeal ofrecen un sellado superior a la ML-Clásica por varios motivos:

- Un manguito proximal en cuña más amplio, que tapona mejor la faringe proximal.
- El manguito dorsal, que presiona el manguito ventral con mayor firmeza sobre el tejido periglótico.
- El diseño en paralelo del tubo aéreo y el de drenaje, lo cual permite a la base de la lengua cubrir más eficientemente el manguito proximal.
- La forma cónica del manguito proximal sella mejor la hipofaringe, previniendo la fuga esofágica.

Es difícil saber en qué porcentaje contribuye cada uno de estos aspectos al sellado, pero el manguito dorsal parece tener una contribución modesta, dado que las ML pediátricas carecen de él y tienen mejor sellado que la ML-Clásica. En adultos, incluso con el manguito posterior desinflado, el sellado es superior al de la ML-Clásica.

### **Sellado con el tracto digestivo**

Representa la eficacia de sellado entre el manguito distal y la hipofaringe, y es la presión de la VA a la que el aire entra en el sistema digestivo: esófago y estómago. El sellado que forma el manguito distal con la hipofaringe es conceptualmente simple, con su manguito cónico que se adapta limpiamente a la hipofaringe que también tiene forma cónica y en el caso de la ML-Proseal con el tubo de drenaje y el esófago alineados. Sin embargo, el sellado hipofaríngeo es complejo, dinámico, delicado y poco conocido. Así en el caso de la ML-Proseal se establecen algunas consideraciones como:

- El área de sellado es pequeña. De modo que un pequeño desplazamiento proximal (0,5 cm) puede disminuir ligeramente el sellado y un movimiento de 2 cm puede hacer que se pierda el sellado completamente al desplazar el manguito posterior hacia la faringofaringe.
- La hipofaringe que rodea el manguito distal es un saco muscular cuyo tono suele variar.
- El manguito distal probablemente penetra la parte más superior del esfínter esofágico superior. El tono muscular varía notablemente.

- La fosa piriforme puede abrirse durante la ventilación con presión positiva y la mucosa esofágica puede despegar la apertura distal durante la ventilación espontánea.
- El extremo superior del esófago está abierto a la atmósfera, neutralizando cualquier componente de succión sobre el sellado provocado por la presión torácica negativa.
- El tubo de drenaje y el esófago pueden no estar correctamente alineados.

La eficacia del sellado en la prevención de la fuga esofágica de aire es de al menos 27-29 cm H<sub>2</sub>O y de 19-73 cm H<sub>2</sub>O para la fuga faríngea de líquido en el la ML-Proseal, siendo inferior en la ML-Clásica.

La incidencia de insuflación gástrica con la ML-ProSeal es de 0,1%. Durante la ventilación con altas presiones podría ser menor con la ML-ProSeal que con el tubo laríngeo o la ML-Clásica.

### **1.5. Valoración preoperatoria y medidas antes de la inserción de la mascarilla laríngea**

#### **Indicaciones para el uso de la mascarilla laríngea**

Tradicionalmente se ha venido utilizando en sujetos sanos, sin obesidad, en situación de ayuno, en ventilación espontánea, en posición de decúbito supino y en cirugías de duración media-corta. Actualmente su utilización se ha extendido a pacientes con patologías asociadas y en cirugías más complejas, siendo más evidente desde la introducción de la ML-ProSeal y posteriormente la ML-Supreme. Estas ML han permitido beneficiarse a pacientes en los que tradicionalmente la ML-Clásica no estaba indicada.

En la práctica clínica, las **indicaciones** varían de acuerdo al nivel de experiencia del anestesiólogo con cada tipo de ML, a las características del paciente, al procedimiento quirúrgico (Tabla 3), al grado de cooperación del cirujano y a las ventajas y desventajas percibidas sobre otras técnicas de manejo de la VA. Con toda certeza, la ML está indicada en situaciones donde la IOT no es deseable y la mascarilla facial es inapropiada o si fallan ambas técnicas.

**Tabla 3.** Procesos quirúrgicos donde la mascarilla laríngea ha sido utilizada (Modificada de Brimacombe).

<b>Evidencia del empleo de la ML</b>	<b>Proceso quirúrgico</b>
Efectiva y segura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dental</li> <li>• Endoscopia (laringotraqueobroncoscopia)</li> <li>• ORL (nasal)</li> <li>• Ginecológica</li> <li>• Oftalmología (extraocular, intraocular)</li> <li>• Ortopedia (extremidades)</li> </ul>
Efectiva y probablemente segura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopia (gastroscopia)</li> <li>• ORL (cirugía del oído)</li> <li>• Cirugía infraumbilical y laparoscopia</li> <li>• Urología (transuretral, litotricia extracorpórea)</li> </ul>
Efectiva, se precisan más estudios que avalen su seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORL (laringoscopia de cuerdas vocales)</li> <li>• Cirugía supraumbilical</li> <li>• Mama</li> </ul>

### **Valoración de la vía aérea**

La evaluación de la VA debe ser igual de rigurosa que la realizada para un paciente en el que se vaya a establecer una intubación orotraqueal. Aunque no existe evidencia suficiente para recomendar cualquier prueba diagnóstica, incluidas las predictoras de vía aérea difícil (VAD), la ASA recomienda examinar varias características de la VA y valorarlas en conjunto: apertura de la boca, clasificación de Mallampati, movilidad de cabeza-cuello (valoración de la articulación atlanto-occipital), retrognatia, protusión de los incisivos superiores, distancia tiromentoniana y esternomentoniana, obesidad e historia previa de intubación difícil. Todos estos datos deben tenerse presentes pues puede ser necesario la realización de una IOT. La gran mayoría de los

estudios realizados no han demostrado una asociación entre la dificultad de inserción de la ML con el grado de Mallampati ni con la escala de visión laringoscópica de Cormack y Lehane. Los aspectos específicos de la VA que pueden dificultar la inserción y condicionar una deficiencia en la función de la misma están reflejados en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Patología de la vía aérea que puede asociarse con dificultad en la inserción o función de la mascarilla laríngea.

Extraglótica	Glótica /Subglótica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apertura de boca limitada: &lt;2 cm difícil, &lt;1,2 cm imposible</li> <li>• Dientes prominentes</li> <li>• Paladar ojival</li> <li>• Torus palatinos</li> <li>• Macroglosia</li> <li>• Tumores/traumatismos orales</li> <li>• Hipertrofia amígdalas</li> <li>• Quiste vallecular</li> <li>• Tumores/traumatismos faríngeos</li> <li>• Rigidez faríngea</li> <li>• Osteofitos cervicales</li> <li>• Columna cervical inestable</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Anomalías congénitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laringomalacia</li> <li>• Tumores/traumatismos glóticos</li> <li>• Tumores/estenosis subglóticos</li> <li>• Fibrosis pulmonar*</li> <li>• Asma broquial</li> <li>• Síndrome de distrés respiratorio del adulto*</li> <li>• Neumotórax a tensión</li> </ul>

No existe ningún test sencillo que ayude a predecir la dificultad en la inserción de la ML, por tanto la exploración de la VA es muy importante y debe incluir: apertura de la boca, topografía de la cavidad oral y de la lengua, dentición y movilidad cervical.

## **Efectos adversos generales descritos con el uso de la mascarilla laríngea**

- Se han descrito en la bibliografía especializada efectos adversos menores (como irritación de la garganta) y algunos más graves (como aspiración) después del uso de la ML-Clásica.
- La revisión de la bibliografía especializada publicada sobre la incidencia de la aspiración con la ML-Clásica, es baja (0,012 %) y se relaciona con una selección indebida del paciente y una profundidad inadecuada de la anestesia como causas principales<sup>16</sup>.
- Se ha observado que la ML-ProSeal ofrece cierta protección contra la aspiración del contenido gástrico. Dado que el diseño de la ML-Supreme es en general similar al de la ML-ProSeal, con mecanismo de sellado esofágico perfeccionado adicional, se espera que la ML-Supreme ofrezca una protección como mínimo igual.
- La incidencia de irritaciones de garganta después del uso de ML-Clásica está en torno al 13% y normalmente es leve y de poca duración<sup>16</sup>.
- Los eventos neurovasculares infrecuentes descritos con el uso de ML-Clásica incluyen casos de lesión del nervio hipogloso, insensibilidad en la lengua producida por lesión del nervio lingual, cianosis de la lengua, macroglosia, lesión del nervio recurrente laríngeo y parálisis de las cuerdas vocales. Se ha comunicado un caso de lesión del nervio hipogloso tras la utilización de la ML-Supreme<sup>35</sup>. Aydogmus y colaboradores han observado que la ML-Supreme produce menos lesiones laringofaríngeas en niños que la ML-ProSeal<sup>36</sup>. Hasta que se disponga de más datos, se asume que la ML-Supreme produce una incidencia y rango de eventos adversos similares a los experimentados con la ML-ProSeal. Aunque no se ha demostrado para casos individuales, la mala colocación y/o la presión excesiva en el manguito es susceptible, en términos anatómicos, de provocar la compresión de los nervios y/o vasos sanguíneos. La mala colocación del manguito suele deberse a una técnica de inserción incorrecta, una profundidad inadecuada de la anestesia, la presión excesiva del manguito a causa

del sobreinflado del mismo después de la inserción, la selección del tamaño indebida o la difusión de óxido nítrico en los manguitos de silicona. Los efectos de un manguito mal colocado e inflado en exceso se harán evidentes después de una cirugía prolongada. La duración de la cirugía no supone un problema con una ML-Clásica correctamente insertada e inflada, siempre que se mantenga la presión del manguito en el nivel recomendado de 60 cm H<sub>2</sub>O.

### **Consideraciones específicas con la ML-Supreme**

La ML-Supreme está indicada en la obtención y mantenimiento del control de la VA durante procedimientos anestésicos rutinarios y de emergencia en pacientes en ayunas tanto en ventilación espontánea como con presión positiva.

También está indicada como dispositivo de rescate de la VA en la RCP, de forma similar a otras mascarillas. Así mismo puede emplearse como «dispositivo de rescate» para las vías aéreas en situaciones difíciles conocidas o imprevistas. La ML-Supreme puede usarse para establecer de inmediato una VA permeable durante la resucitación en un paciente en estado de inconsciencia profunda con ausencia de reflejos glossofaríngeos y laríngeos que podría necesitar ventilación artificial. Otros usos incluyen asegurar de inmediato una VA permeable cuando la IT no es posible por falta de disponibilidad de expertos o equipos, o cuando los intentos de IT fracasan.

### **Contraindicaciones para el uso de la ML-Supreme**

1. Pacientes sometidos a radioterapia en el cuello que afecte a la hipofaringe (riesgo de trauma, imposibilidad de conseguir un sellado eficaz).
2. Pacientes con la abertura de la boca inadecuada para permitir la inserción.
3. Pacientes para cirugía de emergencia que presenten riesgo de reflujo masivo, como obstrucción intestinal aguda o íleo o pacientes que hayan sufrido lesiones poco después de ingerir una comida copiosa.
4. Pacientes que requieran cirugía en el cuello o la cabeza donde el cirujano no pueda obtener un acceso adecuado debido a la presencia

del dispositivo.

5. Pacientes con respuesta y con reflejo nauseoso intacto (RCP).
6. Pacientes que hayan ingerido sustancias cáusticas.

El fabricante en el manual de instrucciones de la ML-Supreme advierte de lo siguiente:

- A pesar de los esperanzadores informes de los casos clínicos, se desconoce actualmente si la ML-Supreme ofrece siempre protección contra la aspiración incluso cuando está colocada correctamente.
- La presencia de una sonda gástrica no descarta la posibilidad de aspiración si el dispositivo no está colocado y fijado correctamente.
- La ML-Supreme puede ser ineficaz para su uso en pacientes con reducción de la función pulmonar debido a enfermedad obstructiva fija de las vías aéreas porque la presión positiva necesaria en la VA podría superar a la PFO.
- No intente introducir una sonda gástrica en el estómago a través del tubo de drenaje en presencia de una patología esofágica conocida o sospechada.
- Existe el riesgo teórico de provocar un edema o hematoma si se aplica succión directamente en el extremo del tubo de drenaje.
- Las ventajas de establecer la ventilación mediante ML-Supreme deben compararse con el posible riesgo de aspiración en algunas situaciones, como reflujo gastroesofágico no tratado o sintomático, embarazo de más de 14 semanas, lesiones múltiples o masivas, afecciones relacionadas con el retraso del vaciamiento gástrico, como el uso de medicamentos opiáceos en pacientes con lesiones agudas o procesos inflamatorios o infecciosos del peritoneo.
- La ML-Supreme es un dispositivo para un solo uso y no debe reutilizarse. La reutilización puede producir infecciones cruzadas, así como reducir la fiabilidad y funcionalidad del producto.



## **Precauciones antes del uso de la ML-Supreme**

- No sumergir ni impregnar el dispositivo en líquido antes de su uso.
- Utilizar solo con las maniobras recomendadas, que se describen en las instrucciones de uso.
- No utilizarla si el dispositivo está dañado o si el envoltorio de la unidad está dañado o abierto.
- Al aplicar lubricante, evite la obstrucción de la apertura de la VA con el lubricante.
- Para evitar traumas, no debe ejercerse una fuerza excesiva en ningún momento durante la inserción de la ML-Supreme ni durante la inserción de una sonda gástrica a través del tubo de drenaje.
- El manguito no debe inflarse en exceso después de la inserción. La presión apropiada en el manguito es de 60 cm H<sub>2</sub>O. No debe superarse esta presión. Una presión excesiva en el manguito puede provocar una mala colocación y morbilidad faringo-laríngea, incluida irritación de la garganta, disfagia y lesiones nerviosas.
- Si continúan los problemas de la vía aérea o si la ventilación no es adecuada, debe retirarse y establecerse una VA por otros medios.
- Es esencial manipular el dispositivo con cuidado. La ML-Supreme está hecha de PVC medicalizado, que puede desgarrarse o perforarse. Debe evitarse en todo momento el contacto con objetos afilados o puntiagudos. No debe insertarse el dispositivo a menos que el manguito esté totalmente desinflado, como se describe en las instrucciones de inserción.
- Deben utilizarse guantes durante la preparación e inserción para minimizar la contaminación de la VA.
- El dispositivo debe ser almacenado en un lugar fresco y oscuro, que no esté expuesto a la luz solar directa ni a temperaturas extremas.
- El dispositivo usado deberá descontaminarse de conformidad con los procedimientos hospitalarios locales para la manipulación de productos que entrañen riesgos biológicos y, después, eliminarse mediante incineración o depósito en vertedero de acuerdo con todas las normativas locales y nacionales.

- Deben usarse solamente jeringuillas con punta cónica luer estándar para el inflado/desinflado del manguito.

Este dispositivo contiene di(2-etilhexil)ftalato (DEHP), sustancia que se ha relacionado con la toxicidad cuando se utiliza para procedimientos a largo plazo en equipos de transfusión. No obstante, este dispositivo no está diseñado para un uso a largo plazo, por lo que no es probable que entrañe ningún riesgo de toxicidad. No hay problemas ni riesgos conocidos en relación con su uso de en niños ni mujeres embarazadas/en periodo de lactancia, ya que el dispositivo no está diseñado para las siguientes situaciones de exposición:

- Hemodiálisis a largo plazo en adultos (testicular, de fertilidad, toxicidad renal y de desarrollo).
- Transfusión de sangre a largo plazo en niños (testicular). Transfusiones en neonatos (testicular y de fertilidad).
- Oxigenación extracorpórea en niños (efectos testiculares, de fertilidad y toxicidad renal).

### **Selección del tamaño de la ML-Supreme**

Para adultos normales, se recomienda un dispositivo de número 4 como primera opción. Después de insertar el dispositivo, fijarlo en su lugar e inflarlo hasta la presión recomendada, debe haber un espacio mínimo de 1 cm entre la presilla de fijación y el labio superior del paciente (Fig. 23).



**Figura 23.** Detalle de una ML-Supreme insertada correctamente. Obsérvese la distancia entre el labio superior y la trabilla de la mascarilla.

Si la presilla comprime el labio o está muy cerca del mismo, esto indica que el dispositivo es demasiado pequeño para el paciente y deberá usarse en su lugar el tamaño 5 para evitar el riesgo de (a) un sellado deficiente y (b) un posible trauma por presión en el labio. Si la presilla de fijación está a más de 2,5 cm de distancia del labio superior después de la fijación, puede ser recomendable usar el dispositivo de tamaño 3. La decisión de utilizar un dispositivo más pequeño dependerá de la calidad de la ventilación, la estabilidad del dispositivo y de la PFO obtenida.

El método para determinar el tamaño descrito anteriormente exige disponer de los tres tamaños para adultos de la ML-Supreme antes de inducir la anestesia.

Para pacientes adultos que sean más o menos corpulentos de lo normal, con frecuencia es posible obtener buenos resultados con el dispositivo de tamaño 4, siempre que la cantidad de volumen de aire empleada para inflar el manguito se base siempre en obtener una presión no superior a 60 cm H<sub>2</sub>O. En pacientes de menor tamaño, esta presión se obtiene con un volumen de aire relativamente pequeño, mientras que en pacientes más corpulentos será necesario un volumen mayor. No obstante, en caso de duda, puede hacerse

una estimación aproximada del tamaño adecuado colocando cada dispositivo contra el rostro del paciente en una posición correspondiente a la que se muestra en la figura 24.



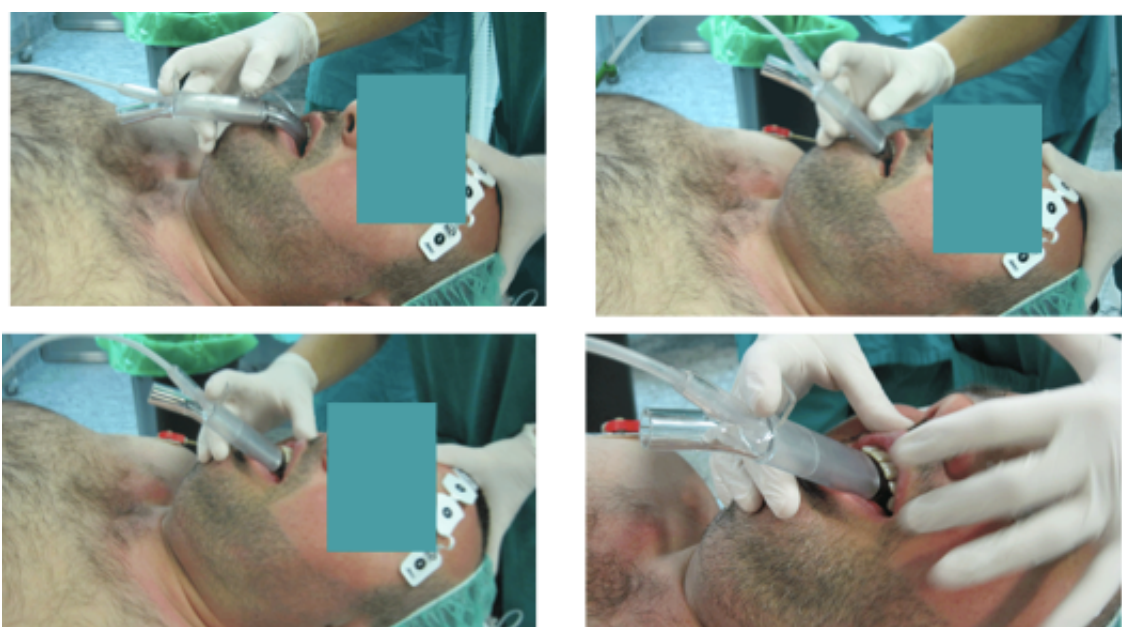
**Figura 24.** Determinación del tamaño de la ML-Supreme.

Antes de utilizar la ML-Supreme se debe comprobar su funcionamiento sin que se contamine el dispositivo. Debe examinarse la superficie de la misma y el tubo de drenaje en busca de daños, como cortes, desgarros, arañazos o deformaciones. El interior del conducto de la VA y del tubo de drenaje gástrico no deben presentar obstrucciones, ni dobleces ni partículas sueltas. Deberá eliminarse cualquier partícula presente en los tubos. No debe usarse si no es posible eliminar la obstrucción o las partículas. Antes de la inserción hay que desinflar el manguito por completo. Una vez desinflado, debe comprobarse que el manguito no se infle espontáneamente. No debe utilizarse si el manguito se infla espontáneamente.

### **Inserción de la mascarilla laríngea Supreme**

La ML-Supreme se inserta con el manguito totalmente desinflado y lubricado en su parte posterior. Para desinflarla, se conecta una jeringa de al menos 50 ml, se comprime la punta de la mascarilla entre los dedos índice y pulgar y se tracciona de la jeringa hasta estirar la línea de inflado. Mientras se desinfla el manguito debe sujetarse el dispositivo de forma que el extremo distal esté ligeramente curvado en la parte anterior. Con el paciente en posición de semi-olfateo, se introduce el dispositivo resbalando por el paladar duro. Luego se rota utilizando una sola mano similar a la técnica empleada con la ML-

Fastrach hasta que se encuentra una resistencia al avance. Cuando la mascarilla está correctamente colocada, la punta debe situarse en la entrada al esófago y la pestaña de fijación debe estar 1-2,5 cm por encima del labio superior (Fig. 25). Tal y como hemos referido previamente, si la pestaña se encuentra a menos de 1 cm, significa que la mascarilla es demasiado pequeña. Si se encuentra a más de 2,5 cm, probablemente la mascarilla será demasiado grande. El manguito se infla hasta alcanzar una presión de 50-60 cm H<sub>2</sub>O. Se fija pasando esparadrapo por la pestaña de fijación<sup>34</sup>.



**Figura 25.** Técnica de inserción de la ML-Supreme.

### **1.6. Técnicas anestésicas para la inserción de las mascarillas laríngeas**

El agente inductor ideal para la inserción de ML debería producir pérdida de consciencia, relajación mandibular y abolición de los reflejos de la vía aérea superior, rápidamente y sin compromiso cardio-respiratorio. Además, no debería interferir en la fiabilidad de los test de profundidad anestésica. El propofol es probablemente el mejor agente intravenoso y el sevoflurano el mejor agente halogenado, si bien ninguno es ideal<sup>16</sup>.

### **1.6.1. Inducción inhalatoria para la inserción de mascarillas laríngeas**

#### **1.6.1.1. Agentes anestésicos inhalatorios**

Los agentes anestésicos inhalatorios se utilizan para la inducción y mantenimiento de la anestesia general y han sido empleados como agentes únicos para la inserción de DSG. El agente más utilizado es el sevoflurano ya que otros más antiguos como el halotano, no se utilizan en la actualidad y agentes como el isoflurano y el desflurano no se aconsejan en la inducción inhalatoria.

#### **1.6.1.2. Propiedades fisicoquímicas del sevoflurano**

Los anestésicos inhalatorios son hidrocarburos halogenados e hidrófobos. El sevoflurano tiene un peso molecular de 200,053 Daltons, una temperatura de ebullición de 58,5 °C, un coeficiente de partición sangre-gas de 0.42, sangre-cerebro 1.29, sangre-músculo 2.92 y sangre-grasa 30. Las propiedades fisicoquímicas y su liposolubilidad (evaluada mediante el coeficiente de partición aceite/agua) dependen de la sustitución de un átomo de hidrógeno por uno de flúor y, sobre todo, por un átomo de bromo en menor grado, de cloro. La solubilidad suele ser proporcional a la potencia anestésica (ley de Meyer-Overton). Su estructura fisicoquímica permite su utilización como agente para la inducción anestésica.

#### **Concentración alveolar mínima**

Los efectos farmacodinámicos de los anestésicos inhalados guardan relación con la dosis, lo que se describe como *concentración alveolar mínima* o CAM. La CAM es la concentración alveolar de un anestésico a una atmósfera de presión y 37 °C que evita el movimiento en respuesta al estímulo quirúrgico en el 50% de los pacientes. Es el equivalente a la dosis eficaz 50 (DE<sub>50</sub>) de los fármacos intravenosos. Tiene utilidad a la hora de comparar la potencia entre distintos fármacos inhalatorios. El estímulo para determinar la CAM en el ser humano suele ser la incisión quirúrgica en la piel. Más adaptada a los objetivos clínicos, la CAM<sub>95</sub> representa la concentración con la que el 95% de los pacientes no se mueve en el momento de la incisión quirúrgica. La CAM<sub>95</sub>

llega a ser 1,2-1,3 CAM. Se han definido otras CAM, específicas de cada objetivo clínico, como la CAM de despertar (0,3 CAM) o la que bloquea la respuesta hemodinámica a la intubación (CAM-BAR igual a 1,5 CAM). La CAM EI (~1.3) es la concentración alveolar requerida para prevenir la respuesta laríngea a la intubación traqueal. La CAM se reduce con el paso de los años y varía según la edad de los niños. La CAM también disminuye en caso de hipotermia, en la mujer embarazada, con la adición de N<sub>2</sub>O y con los fármacos opioides.

#### **1.6.1.3. Técnica anestésica de inducción inhalatoria para la inserción de la mascarilla laríngea**

Cuando tanto la inducción como el mantenimiento de la anestesia se realiza con un agente halogenado hablamos de la técnica: “VIMA” (Volatile Induction and Maintenance of Anaesthesia). Esta técnica es la manera más eficiente de administrar agentes halogenados. Gran parte de la captación inicial del halogenado se realiza durante la inducción, lo cuál disminuye los requerimientos durante el período de mantenimiento en comparación con el uso de los agentes halogenados en el mantenimiento tras una inducción intravenosa<sup>37</sup>.

Como ya hemos referido anteriormente, el agente anestésico inductor ideal no existe. Si bien de entre los agentes halogenados, el sevoflurano es el que más se aproxima. Inicialmente la inducción inhalatoria se realizaba incrementando gradualmente la concentración de sevoflurano. Pero se ha visto que esta técnica se asocia con mayor frecuencia con fenómenos excitatorios. De modo que actualmente la inducción inhalatoria se realiza con sevoflurano al 8% con ventilación a volumen corriente. Si bien algunos trabajos obtienen tiempos menores de inducción con ventilación a capacidad vital, incluso menores que con propofol, otros autores difieren. Una explicación plausible es la dificultad técnica de la inducción con ventilación a capacidad vital: el paciente puede no ser capaz de exhalar el volumen residual o de inhalar a capacidad vital y contener el aire durante el tiempo suficiente; un cebado incorrecto del circuito o fugas alrededor de la mascarilla

facial retrasarán la inducción. Asimismo, la curva de aprendizaje de la técnica de inducción inhalatoria a capacidad vital es mayor que la de volumen corriente<sup>37</sup>, ya que a parte del sentido clínico del operador, no existe por ahora ningún medio objetivo que determine cuándo es mejor insertar la mascarilla laríngea. El valor de la concentración tele-espiratoria del halogenado no permite determinar este momento porque refleja mal las concentraciones cerebrales durante la inducción. Las publicaciones que establecen la CAM de inserción de las ML han sido efectuadas en condición estacionaria, y por tanto, no tienen relevancia clínica. El BIS tampoco permite predecir qué pacientes van a moverse o no durante la inserción de la mascarilla. Tan sólo algunos criterios clínicos, a veces subjetivos, como el tiempo transcurrido desde el comienzo de la inducción, la posición centrada de las pupilas, una miosis (inconstante), y la relajación de la mandíbula, permiten fijar el momento adecuado para la inserción de la ML. En cuanto a las condiciones para la inserción de la ML con sevoflurano, son tan buenas o mejores que con propofol.

Se ha propuesto la asociación de opioides para mejorar las condiciones de la inducción. Las concentraciones ideales de los opioides y el momento para su administración dependen del objetivo clínico. El objetivo teórico es reducir la CAM del halogenado y acelerar la velocidad de inducción, pero conservando una estabilidad hemodinámica y una ventilación eficaz. La asociación de opioides no acelera el tiempo de pérdida de consciencia. Los opioides permiten disminuir la CAM del sevoflurano, pero de forma paralela, la acción sinérgica sobre la respiración de los opioides y de los agentes halogenados provoca episodios de apnea en algunos pacientes, incluso con concentraciones bajas de opioides. Los opioides en pequeñas concentraciones tienen la ventaja de lograr una estabilidad hemodinámica superior y evitar la elevación de la frecuencia cardíaca inducida por la técnica o por la inserción del dispositivo. Cuando las concentraciones de opioides son más elevadas, se observa en un 30% de los pacientes una caída de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, similar a la observada con la asociación de propofol-alfentanilo. También se han descrito casos de asistolia. Por último, la incidencia de apnea o incluso de cierre de la glotis con



altas concentraciones de opioides hace que esta técnica difiera poco de la inducción por vía intravenosa, y puede resultar necesario el uso de un relajante muscular<sup>38</sup>.

De la misma manera que se ha referido con anterioridad de la existencia de diferentes CAM para objetivos farmacodinámicos específicos (CAM de despertar, CAM BAR, CAM de intubación entre otros), existe así mismo una CAM específica para la inserción de diferentes mascarillas laríngeas. En este sentido, autores como Kodaka<sup>8</sup> compararon la concentración de sevoflurano necesaria para insertar la ML-Clásica vs. la ML-ProSeal y obtuvieron una concentración tele-espiratoria de sevoflurano de 2,36 (0,22) vs 2,82 (0,45)% para la ML-Clásica vs. la ML-ProSeal respectivamente. Un reciente estudio realizado por Zaballos<sup>39</sup> y colaboradores observó que la concentración tele-espiratoria de sevoflurano requerida para la inserción de la ML-Supreme en adultos, sin el empleo de relajante neuromuscular, fue de 3,03 (0.75)%. Hubiera sido esperable que la concentración necesaria para la inserción de la ML-Proseal y la ML-Supreme hubieran sido similares. Los autores proponen que la pequeña diferencia encontrada entre la concentración tele-espiratoria de sevoflurano con ambos dispositivos, pudiera atribuirse a varios factores, como la selección exclusiva de mujeres, una dosis mayor de midazolam así como la utilización de ML del número 3 en el estudio de Kodaka, frente a la participación tanto de varones como de mujeres y la utilización de ML de los números 4 y 5 en el estudio de Zaballos y colaboradores.

## **1.6.2. Agentes anestésicos intravenosos**

### **1.6.2.1. PROPOFOL**

El propofol es el anestésico intravenoso más utilizado hoy en día. Los trabajos realizados a principios de los años 70 con derivados alquilos del grupo fenol con propiedades hipnóticas resultaron en el desarrollo del 2,6-diisopropofol. El primer ensayo clínico se publicó en 1977 y confirmó el potencial del propofol como inductor anestésico. El propofol es insoluble en agua. Inicialmente fue preparado con el disolvente Cremophor EL. Pero debido a las reacciones anafilactoides secundarias a este disolvente, el fármaco fue reformulado en

una emulsión. El propofol se utiliza tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia, así como para sedación dentro y fuera de quirófano.

#### **1.6.2.1.1 Farmacología básica**

Los alquilfenoles son aceites a temperatura ambiente e insolubles en solución acuosa, pero muy liposolubles.

Hoy en día se comercializan numerosas formulaciones. La formulación que siguió a la eliminación del Cremophor contenía un 1% de propofol, 10% de aceite de soja, 2,25% de glicerol y 1,2% de fosfátido purificado de huevo. Posteriormente se añadió edetato disódico (0,005%) para inhibir el crecimiento bacteriano en la emulsión<sup>40</sup>. Esta formulación tenía un pH de 7 y era una sustancia lechosa ligeramente viscosa. En Europa se encuentran disponibles una formulación al 2% y otra formulación con triglicéridos de cadena media y larga. Todas las formulaciones comercialmente disponibles son estables a temperatura ambiente y bajo la luz. Puede prepararse una dilución en glucosa al 5%. Teóricamente la dilución puede producir ligeros cambios en la farmacocinética, precipitación de la emulsión, degradación espontánea y cambios en el efecto farmacológico.

#### **1.6.2.1.2. Farmacocinética del propofol**

El propofol se metaboliza rápidamente en el hígado por conjugación a compuestos hidrosolubles, que son excretados por vía renal. Menos del 1% del propofol se excreta sin metabolizar por la orina y tan sólo el 2% por la heces. Los metabolitos del propofol se cree que son inactivos. Se ha sugerido metabolismo extrahepático o eliminación renal dado que el aclaramiento excede el flujo sanguíneo hepático. El metabolismo extrahepático ha sido confirmado durante la fase anhepática del trasplante hepático. El 30% del aclaramiento corporal total se realiza por vía renal. Estudios in vitro en riñones humanos e intestino delgado han mostrado la capacidad de los microsomas de formar propofol glucurónido. Los pulmones también juegan un papel importante en el metabolismo extrahepático. Tras una dosis en bolo los pulmones son responsables de la captación del 30% y un primer paso de la eliminación. Durante la infusión continua de propofol, se

produce una disminución de la concentración de propofol medida en los pulmones del 20-30% y una concentración superior del metabolito 2,6-diisopropil 1,4-quinol en el lado arterial de la circulación. El propofol ejerce una inhibición concentración-dependiente de citocromo P450 y puede alterar el metabolismo de fármacos dependientes de este sistema, como por ejemplo los opiáceos.

La farmacocinética del propofol ha sido descrita mediante modelos bi y tricompartmentales. Tras la inyección de una dosis bolo, los niveles en sangre de propofol disminuyen rápidamente como consecuencia de la redistribución y la eliminación. La vida media inicial de distribución es de 2-8 minutos. En modelos tricompartmentales la vida media inicial y lenta de distribución es de 1-8 minutos y de 30-70 minutos respectivamente y presenta una vida media de eliminación de 4-23,5 horas. Esta mayor vida media de eliminación sugiere un compartimento más profundo con perfusión limitada, que resulta en un retorno lento del propofol al compartimento central. Debido al rápido aclaramiento del compartimento central, el retorno lento desde este compartimento profundo contribuye poco al descenso rápido inicial de las concentraciones de propofol. La vida media sensible al contexto para perfusiones de hasta 8 horas es menor de 40 minutos. Dado que la disminución requerida de la concentración para despertar tras la anestesia o sedación con propofol es generalmente menor del 50%, la recuperación es rápida incluso tras perfusiones prolongadas. El volumen de distribución del compartimento central es de 20-40 litros y el volumen de distribución en equilibrio es de 150-700 litros. El aclaramiento de propofol es de 1,5-2,2 l/min. La constante de equilibrio del propofol basada en la supresión del electroencefalograma (EEG), la cual se relaciona estrechamente con la pérdida de consciencia, es de  $0,3 \text{ min}^{-1}$ . La vida media del equilibrio entre la concentración plasmática y el efecto sobre el EEG es de 2,5 minutos. El tiempo hasta el efecto pico es de 90-100 segundos. El principio del efecto sobre el EEG parece ser independiente de la edad. El inicio del descenso de la presión arterial es mucho más lento y aumenta con la edad. Los pacientes ancianos muestran una sensibilidad concentración-dependiente creciente. La farmacocinética del propofol puede verse alterada por varios factores: sexo, peso, edad, enfermedades coexistentes y medicación concomitante. El

propofol puede disminuir su propio aclaramiento por reducción del flujo hepático. Asimismo, puede alterar su propio aclaramiento intercompartimental debido a sus efectos sobre el gasto cardíaco. Los cambios del gasto cardíaco pueden alterar las concentraciones de propofol tras una dosis bolo y durante la perfusiones continuas. El aumento del gasto cardíaco disminuye la concentración plasmática de propofol y viceversa.

La concentración sanguínea de propofol aumenta en el shock hemorrágico debido a los cambios farmacocinéticas y farmacodinámicos. Se produce un enlentecimiento del aclaramiento intercompartimental. La concentración efecto (CE) necesaria para alcanzar el 50% del efecto máximo sobre el BIS disminuye marcadamente. Estos cambios farmacocinéticos pueden revertirse con la administración de fluidos intravenosos. El shock hemorrágico reduce la dosis de propofol necesaria para alcanzar unos valores de BIS un 50% por debajo de los basales y para que no se produzca movimiento en respuesta a estímulos dolorosos un 54% y un 38%, respectivamente.

Los ancianos tienen un aclaramiento disminuido pero el volumen de su compartimento central es menor. Los niños tienen un compartimento central mayor (50%) y un aclaramiento más rápido (25%). Esto explica que presenten mayores requerimientos anestésicos. La patología hepática prolonga el estado de equilibrio y el volumen del compartimento central, el aclaramiento no varía, pero la vida media de eliminación está ligeramente prolongada, así como el tiempo de recuperación. El efecto de la administración de fentanilo en la farmacocinética del propofol es controvertido. Algunos estudios sugieren que el fentanilo puede reducir el aclaramiento intercompartimental, el aclaramiento corporal total y los volúmenes de distribución. Cuando se administra alfentanilo a dosis similares, la concentración de propofol aumenta un 22%. Otro estudio no pudo demostrar que el fentanilo alterase la farmacocinética del propofol tras la administración de una única dosis de ambos fármacos. En estudios en gatos se ha visto que la captación pulmonar de propofol disminuye un 30% cuando el propofol se administra inmediatamente después del fentanilo pero no si se administra transcurridos 3 minutos. En estudios in vitro con hepatocitos humanos se ha visto cómo el propofol produce una inhibición dosis-dependiente de la degradación

enzimática de sufentanilo y alfentanilo. La farmacocinética del propofol no se ve alterada por la enfermedad renal.

#### **1.6.2.1.3. Farmacodinamia del propofol**

##### **Efectos sobre el sistema nervioso central**

La acción hipnótica del propofol está mediada por los receptores gamma aminobutírico (GABA). El propofol inhibe la liberación de acetilcolina en el hipocampo y en la corteza prefrontal. El sistema adreno-receptor alfa 2 también interviene de forma indirecta en los efectos sedantes. El propofol inhibe los receptores N-metil D- aspartato (NMDA) modulando los canales del sodio, una acción que puede contribuir a su vez a los efectos sobre el SNC. El propofol tiene un efecto depresor directo sobre las neuronas de la médula espinal. La acción hipnótica del propofol, al igual que otros anestésicos generales, sigue una correlación lineal entre la potencia anestésica y el coeficiente de distribución octanol/agua. Al contrario que los barbitúricos, carece de efecto antianalgésico. Además, es antiemético y los pacientes refieren sensación de bienestar tras su empleo. El propofol incrementa la concentración de dopamina en el núcleo acumbens (al igual que las drogas de abuso). El efecto antiemético del propofol podría explicarse por el descenso de los niveles de serotonina en el área postrema, probablemente a través de los receptores GABA.

El inicio de la hipnosis tras una dosis de 2,5 mg/kg es rápido (tiempo brazo-cerebro, con efecto pico a los 90-100 segundos. La  $DE_{50}$  de propofol para la pérdida de consciencia es de 1-1,5 mg/kg tras una dosis bolo. La duración de la hipnosis es dosis dependiente, 5-10 minutos tras 2-2,5 mg/kg. La edad influye en la dosis de inducción, disminuyendo esta con la edad. A dosis subhipnótica el propofol produce sedación y amnesia. En voluntarios sanos se precisa una perfusión de al menos 2 mg/kg/h para producir amnesia en ausencia de estímulos. Se precisan dosis mayores durante la cirugía para prevenir el despertar intraoperatorio si se utiliza como único anestésico. Tras 2,5 mg/kg de propofol seguido de una perfusión se produce un incremento inicial de las ondas alfa en el electroencefalograma (EEG), seguido de un cambio a ondas gamma y delta. Las perfusiones a dosis elevadas producen

rachas de supresión de las ondas cerebrales. El análisis del EEG muestra un incremento de la amplitud al inicio, pero se mantiene sin cambios después en concentraciones sanguíneas de 3-8 µg/ml. La amplitud disminuye para concentraciones superiores a 8 µg/ml y se asocia con rachas de supresión. El propofol produce una disminución del BIS dosis dependiente con un 50% y un 95% de los pacientes incapaces de responder a órdenes verbales con un BIS de 63 y 51 respectivamente. La concentración de propofol a la cual el 50% de los voluntarios no responden a órdenes verbales es 2,35 µg/ml. Se observó amnesia en el 95% de los pacientes con un BIS de 77. El propofol produce una disminución de la amplitud de los componentes tempranos de los potenciales evocados somatosensoriales. No afecta a los potenciales evocados auditivos. Sin embargo, se produce una prolongación dosis dependiente de la latencia y una disminución de la amplitud de los potenciales auditivos evocados corticales. La CE del propofol se correlaciona con descensos en el valor de entropía, permitiendo titular así el efecto anestésico. El efecto del propofol sobre la actividad epileptogénica del EEG es controvertido. Suprime la actividad convulsiva (agonismo GABA, inhibición de los receptores NMDA y modulación de los canales lentos de calcio). Sin embargo, ese mismo agonismo GABA y antagonismo de la glicina puede inducir crisis convulsivas y cambios epileptiformes en el EEG, especialmente durante la inducción y educación de la anestesia. El propofol tiene un efecto anticonvulsivante dosis dependiente. De hecho, se ha empleado para tratar crisis epilépticas. Pero también puede causar crisis de gran mal, por lo que se ha utilizado para mapeo cortical de focos epiletógenos.

El propofol induce tolerancia por lo que puede ser adictivo. Se utiliza como sedante en las unidades de cuidados intensivos. En un 20-40% de los pacientes es preciso incrementar la dosis para conseguir el mismo efecto. No existen datos sobre el consumo de propofol en la población general, pero parece inferior a otras drogas de abuso. El propofol es un fármaco de fácil acceso para los trabajadores sanitarios, habiéndose descrito casos de autoadministración con consecuencias letales.

El propofol disminuye la presión intracraneal (PIC) tanto en pacientes con PIC normal como elevada. La disminución de la PIC (30-50%) se asocia a un descenso de la presión de perfusión cerebral significativo. En los pacientes

con traumatismo craneoencefálico el propofol debe utilizarse para inducir una sedación leve-moderada (1,5-4,5 mg/kg/h). El propofol carece de efecto preconditionador directo. Reduce la presión intraocular 30-40%. Comparado con el tiopental produce una mayor disminución de la presión intraocular y es más eficaz para prevenir el ascenso de la presión intraocular en respuesta al uso de succinilcolina y a la intubación. El propofol en perfusión no afecta la autorregulación cerebral ni la respuesta al dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>).

Los efectos neuroprotectores del propofol son controvertidos. Parece ser que se producen sólo cuando el evento isquémico es moderado y reducido en el tiempo y ha sido provocado por excitotoxicidad.

La concentración plasmática 50 (Cp50) de propofol (concentración plasmática necesaria para que el 50% de los pacientes no respondan a un estímulo definido) para la pérdida de respuesta a una orden verbal en ausencia de otro fármaco es 2,3-3,5 µg/ml. La Cp50 para que no se produzca movimiento con la incisión cutánea (16 µg/ml) disminuye notablemente cuando se asocia fentanilo o alfentanilo. La Cp50 para la incisión cutánea cuando se premedica con 1-2 mg de lorazepam y se asocia óxido nitroso al 66% es de 2,5 µg/ml (venoso). Esta concentración disminuye a 1,7 µg/ml cuando se premedica con 0,15 mg/kg de morfina en vez de lorazepam. La concentración de propofol (en combinación con un 66% de óxido nitroso) requerida para procedimientos quirúrgicos menores es de 1,5-4,5 µg/ml, y de 2,5-6 µg/ml para cirugía mayor. El despertar se produce con concentraciones menores de 1,6 µg/ml y la orientación se recupera por debajo de 1,2 µg/ml cuando la concentración de propofol está en descenso. La concentración elevada de opiáceos en sangre retrasa el tiempo de despertar<sup>41</sup>.

### **Efectos sobre el sistema respiratorio**

Tras la administración de una dosis de inducción de propofol se produce apnea. La incidencia y duración de la misma depende de la dosis, velocidad de inyección y de la premedicación concomitante administrada. Una perfusión de 100 µg/kg/min disminuye el volumen corriente un 40% e incrementa la frecuencia respiratoria un 20%. Como ocurre con otros hipnóticos, la

ventilación espontánea es el resultado de los efectos depresores respiratorios y el descenso de la producción de CO<sub>2</sub> secundario al descenso metabólico, versus los efectos estimulantes del incremento de la presión arterial de CO<sub>2</sub> resultante de la apnea y el nivel de nocicepción. Una perfusión de 50-120 µg/kg/min disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxia, presumiblemente por una acción directa sobre los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos. El propofol produce broncodilatación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Atenúa la broncoconstricción vagal (a dosis bajas) y la broncoconstricción inducida por metacolina (a dosis altas) además de tener un efecto directo sobre los receptores muscarínicos. Sin embargo, se ha visto que el propofol con el conservante metabisulfito no inhibe la broncoconstricción vagal o por metacolina. El propofol potencia la vasoconstricción pulmonar hipóxica (inhibición de la vasodilatación mediada por K-ATP).

### **Efectos sobre el sistema cardiovascular**

El efecto más prominente es el descenso de la tensión arterial durante la inducción. Independientemente de la existencia de enfermedad cardiovascular, una dosis de inducción de 2-2,5 mg/kg produce una reducción de la presión arterial sistólica del 25-40%. La repercusión sobre la presión arterial diastólica y media es similar. Esto se debe a un descenso del gasto cardiaco e índice cardiaco ( $\pm 15\%$ ), del índice de volumen sistólico ( $\pm 20\%$ ), del índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo ( $\pm 30\%$ ) y de las resistencias vasculares sistémicas (15-25%). La función del ventrículo derecho también se ve afectada.

En pacientes con valvulopatía, se observa una disminución de la presión de la arteria pulmonar y de la presión capilar pulmonar (descenso de la precarga y la postcarga).

El descenso de la presión arterial tras la inducción se debe a la vasodilatación causada por el propofol, pero el mecanismo depresor miocárdico no está tan claro. La vida media de equilibrio de la concentración efecto (CE) es de 2-3 minutos para el efecto hipnótico y aproximadamente de 7 minutos para el



efecto depresor hemodinámico. Es decir, el efecto depresor hemodinámico aparece unos minutos después de que el paciente haya perdido la consciencia en la inducción. Concentraciones elevadas de propofol abolen el efecto inotrópico  $\alpha$ -adrenérgico pero no el  $\beta$ -adrenérgico, potenciando la relajación (lusotropo positivo) secundaria a la estimulación  $\beta$ -adrenérgica. El efecto depresor miocárdico depende de la dosis y de la Cp. La vasodilatación es secundaria a la reducción de la actividad simpática (movilización del calcio intracelular, inhibición de la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales, reducción de la entrada de calcio mediada por angiotensina II, activación de los canales de K-ATP y estimulación de óxido nítrico).

La frecuencia cardíaca no varía significativamente tras la inducción. El propofol puede restablecer o inhibir los barorreflejos, reduciendo la taquicardia refleja a la hipotensión. También disminuye el tono parasimpático cardíaco (efecto dosis dependiente). Tiene un efecto directo mínimo sobre el nódulo sinusal y sobre la conducción auriculo-ventricular y a través de vías accesorias. Atenúa el incremento de la frecuencia cardíaca secundario a la administración de atropina (dosis dependiente). Suprime la taquicardia supraventricular por lo que probablemente no debería emplearse en estudios electrofisiológicos debido a que puede enmascarar algunos de los datos buscados. La Cp pico tras una dosis en bolo es considerablemente superior a la concentración observadas durante la infusión continua (hasta 80-100  $\mu\text{g/ml}$ ). El descenso de la tensión arterial es mucho menor durante la fase de mantenimiento que tras la inducción, dado que el efecto vasodilatador y depresor miocárdico del propofol es dosis dependiente. La infusión de propofol reduce el flujo sanguíneo miocárdico y el consumo de oxígeno, por lo que el cociente aporte/demanda de oxígeno al miocardio probablemente esté preservado.

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca (con o sin by-pass cardiopulmonar) en los que se ha evaluado nivel de troponinas y función hemodinámica postoperatorias, los datos eran más favorables en el grupo de sevoflurano que en el de propofol. En otro estudio que compara desflurano con propofol en pacientes sometidos a by-pass coronario sin circulación extracorpórea los

resultados fueron similares. Por contraposición, los pacientes sometidos a by-pass cardiopulmonar con propofol a 120 µg/kg/min mostraron niveles más bajos de troponinas y una mejor función hemodinámica que aquellos a dosis más bajas (60 µg/kg/min) o con dosis tituladas de isoflurano. Esto sugiere que el efecto cardioprotector del propofol es dosis dependiente. Finalmente, la combinación de propofol y anestésicos inhalatorios podría ser la estrategia óptima de pre y postcondicionamiento en pacientes programados para la realización de by-pass coronario. Cuando se asocia el postcondicionamiento con propofol a preconditionamiento con isoflurano se aprecia una disminución de la lesión de reperfusión postisquemia miocárdica. En cuanto a los cambios de la frecuencia cardíaca durante el mantenimiento con propofol, los factores más importantes son el grado de hipotensión, la capacidad del paciente para compensarla y el uso concomitante de otros fármacos.

### **Otros efectos**

Al igual que el tiopental, el propofol no potencia el bloqueo neuromuscular producido por los bloqueantes neuromusculares. No obstante, tras la administración de propofol como único fármaco en la inducción se pueden obtener unas condiciones aceptables o buenas para la intubación. El propofol no desencadena hipertermia maligna, no afecta la síntesis de corticoesteroides ni altera la respuesta a hormona adrenocorticotropa. Tampoco altera la función hepática, hematológica ni fibrinolítica, si bien reduce la agregación plaquetaria in vitro.

Se han descrito reacciones anafilactoides con la administración de propofol. La mayoría de los pacientes tenían una historia previa de reacciones alérgicas. Quizá no debería administrarse propofol a pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a múltiples fármacos. El propofol en emulsión lipídica no libera histamina. Se ha visto que dosis subhipnóticas de propofol (10 mg en adultos) tienen efecto antiemético. La concentración media para obtener efecto antiemético es de 343 ng/ml, la cual asocia un ligero efecto sedante. Esta concentración se puede obtener con una dosis inicial de 10-20 mg seguida de 10 µg/kg/min. En cirugía de cáncer de mama, el mantenimiento con propofol fue más eficaz que la profilaxis con 4 mg de

ondansetrón para profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios. La perfusión de propofol a 1 mg/kg/h (17 µg/kg/min) también ha mostrado un excelente efecto antiemético tras la quimioterapia. A dosis subhipnóticas el propofol alivia el prurito secundario a colestasis y es tan eficaz como la naloxona para tratar el prurito secundario a la administración de opiáceos espinales.

El propofol disminuye la quimiotáxis de los leucocitos polimorfonucleares, pero no su capacidad de fagocitar o matar. Se han descrito casos de pancreatitis, tras el uso de propofol que podrían estar en relación con la hipertrigliceridemia asociada. La edad avanzada, estancia prolongada en una Unidad de Cuidados Intensivos y la administración de propofol durante tiempo prolongado se ha asociado a hipertrigliceridemia. En estos casos, debe monitorizarse la Cp de triglicéridos.

### **Inducción y mantenimiento de la anestesia**

La dosis de inducción es 1-2,5 mg/kg. Las características fisiológicas que mejor determinan la dosis de inducción son la edad, peso magro y el volumen sanguíneo central. El propofol puede titularse en función del valor del BIS para el mantenimiento de la anestesia y evitar la sobredosificación. La premedicación con opiáceos, benzodiacepinas o ambos disminuye marcadamente la dosis de inducción. En pacientes mayores de 60 años se recomienda una dosis de inducción de 1 mg/kg (con premedicación) y de 1,75 mg/kg (sin premedicación). Los pacientes más mayores y con una clasificación ASA III-IV presentan un mayor grado de hipotensión, especialmente cuando se asocia a un opiáceo. Para prevenir la hipotensión en los pacientes ASA III-IV o aquellos que van a someterse a una intervención cardiaca, debe administrarse fluidos intravenosos y titular cuidadosamente la dosis de propofol. Cuando se utiliza propofol para la inducción en procedimientos de corta duración la recuperación es más rápida que con tiopental o metohexital con independencia del anestésico utilizado para el mantenimiento.

Tras la inducción, se necesita una perfusión a 100-200 µg/kg/min, que se

titulará en función de los requerimientos individuales y del estímulo quirúrgico. Cuando se asocian opiáceos, midazolam, clonidina o ketamina al mantenimiento con propofol, debe disminuirse la dosis de los mismos. Los opiáceos alteran la concentración de propofol, por lo cuál el tiempo hasta despertar y la recuperación puede verse afectado. Los opiáceos afectan la farmacocinética y la farmacodinamia del propofol. El alfentanilo disminuye la vida media de eliminación del propofol de 2,1 a 1,9 l/min, el volumen de distribución de 2,7 a 2,0 l/min y el volumen de distribución periférico de 179 a 141 l. Los parámetros farmacocinéticos del propofol se ven afectados por el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la concentración de alfentanilo. De forma similar, el midazolam reduce el aclaramiento metabólico de propofol. De modo que cuando se asocia midazolam y alfentanilo a propofol, la concentración de éste se elevan un 20-30%. Para conseguir una rápida recuperación, tras una dosis de inducción con propofol de 1 a 1,5 mg/kg se inicia la perfusión a 140 µg/kg/min durante 10 minutos y después se disminuye a 100 µg/kg/min y el alfentanilo, se inicia en 30 µg/kg seguido de una perfusión a 0,25 µg/kg/min. Para el fentanilo, se iniciaría a 3 µg/kg seguido de una perfusión a 0,02 µg/kg/min. Cuando se utiliza sólo propofol, la pérdida de consciencia aparece con una concentración sanguínea de 2,5-4,5 µg/ml. Cuando se combina con óxido nítrico la concentración sanguínea requerida para la cirugía es 2,5-8 µg/ml, del mismo modo que cuando se combina con opiáceos en una técnica intravenosa total. El conocimiento de estos niveles y de la farmacocinética del propofol ha permitido utilizar sistemas de infusión guiados por modelos farmacocinéticos para el mantenimiento de la anestesia. Un metaanálisis que evaluó comparativamente las características de la recuperación con propofol frente a los anestésicos inhalatorios de uso reciente, mostró mínimas diferencias en el tiempo de recuperación entre ambos. Sin embargo, la incidencia de náuseas y vómitos fue significativamente menor con propofol.

## **Sedación**

La sedación en pacientes sanos bajo anestesia regional requiere dosis mucho menores que para anestesia general (30-60 µg/kg/min). La perfusión debe ser

titulada en función del efecto deseado. El perfil farmacocinético del propofol lo convierte en un fármaco adecuado para la sedación de larga duración. Sin embargo deben suspenderse sus efectos hemodinámicos, tolerancia, hipertrigliceridemia (con potencial riesgo de pancreatitis) o el síndrome de perfusión de propofol. Debe mantenerse la dosis mínima para el efecto deseado y hacer ventanas de sedación. La Food and Drug Administration desaconseja el uso de propofol para sedación de larga duración en niños. Las guías para sedación del Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos recomienda la monitorización de los pacientes bajo sedación prolongada con propofol en busca de arritmias o acidosis metabólica inexplicable. En aquellos pacientes que precisen un incremento progresivo de vasopresores o inotrópicos, o desarrollen fallo cardíaco durante una sedación prolongada con propofol debe considerarse sustituir el propofol por otros sedantes. La dosis máxima recomendada de propofol es 80 µg/kg/min (<5 mg/kg/h). Generalmente, a partir de 30 µg/kg/min los pacientes presentan amnesia.

### **Efectos secundarios y contraindicaciones**

La inducción con propofol a menudo provoca dolor durante la inyección, apnea, hipotensión y raramente, tromboflebitis de la vena a través de la cual se ha inyectado propofol. El dolor disminuye si se inyecta en venas de mayor calibre, evitando las venas situadas en el dorso de la mano, añadiendo lidocaína a la solución de propofol o cambiando la formulación de propofol.

El síndrome de infusión de propofol se ha asociado a perfusiones iguales o superiores a 4 mg/kg/h durante 48 horas o más. Este infrecuente pero letal. Este síndrome ha sido comunicado también con dosis menores administradas durante tan solo 3 horas. Fue descrito inicialmente en niños, y con posterioridad se ha observado también en adultos en cuidados críticos. Los pacientes presentan bradicardia refractaria seguida de asistolia en presencia de acidosis metabólica (déficit de bases >10 mmol/l), rabdomiolisis, hiperlipidemia y hepatomegalia o hígado graso. También puede aparecer fallo cardíaco, hiperpotasemia y miopatía. Los signos y síntomas son el resultado de la liberación de contenido intracelular secundario a daño muscular. Los principales factores de riesgo son una escaso aporte de oxígeno, sepsis, daño

cerebral grave y dosis elevadas de propofol. Probablemente existan factores predisponentes como alteraciones genéticas que dificultan el metabolismo de los ácidos grasos (déficit de acetil coenzima A de cadena media y aporte bajo de carbohidratos. La hiperlipidemia podría deberse a un fallo de la regulación lipídica hepática, como consecuencia de hipoglucemia o a una pobre oxigenación. La hiperlipemia puede ser el primer signo del síndrome.

#### **1.6.2.2. REMIFENTANILO**

El término opioide se emplea para todos los compuesto relacionados con el opio. La palabra *opium* deriva de *opos*, del griego, jugo, dado que el fármaco se obtiene del jugo de la semilla de la amapola *Papaver somniferum*. Los opiáceos son fármacos derivados del opio. Pueden ser productos naturales como la morfina, codeína y tebaína o semisintéticos derivados de éstos.

La primera referencia clara al opio se encontró en los escritos de Theophrastus en el siglo III A.C. Durante la Edad Media ya se aplicaban muchos de los usos del opio. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. En 1806, Sertürner extrajo una sustancia pura del opio a la que denominó morfina, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños. A mediados del siglo XIX el uso de alcaloides puros, en vez de preparaciones de opio fue extendiéndose en el mundo médico.

Hace siglos que se conocen no sólo los efectos beneficiosos de los opioides, si no también los efectos secundarios así como el riesgo de adicción. Se ha intentado desarrollar opioides sintéticos sin efectos secundarios, pero muchos de ellos comparten efectos secundarios con los opioides naturales. La búsqueda de nuevos agonistas opioides llevaron a la síntesis de opioides antagonistas y compuestos con propiedades agonistas-antagonistas.

#### **Clasificación de los opioides**

- 1) Naturales:
  - a. Fenantrenos: morfina, codeína.
  - b. Benzilisoquinolinas: papaverina.
- 2) Semisintéticos: son derivados de la morfina. Heroína, morfinona,

derivados de la tebaína.

3) Sintéticos:

- a. Derivados morfinanos: levorfanol.
- b. Derivados de la difenilpropilamina (metadona, etc).
- c. Benzomorfanos (pentazocina, etc).
- d. Derivados de la fenilpiperidina: meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo.

### **Receptores opioides**

En 1973 los receptores opioides fueron descubiertos por 3 equipos de investigación diferentes. Los principales receptores son los denominados:  $\delta$ ,  $\mu$  y  $\kappa$ , cuyos agonistas endógenos son los péptidos opioides endógenos encefalina,  $\beta$ -endorfina y dinorfina, respectivamente. Se han identificado varios polimorfismos de nucleótidos simples en el gen que codifica el receptor  $\mu$  en humanos. Se ha visto que los pacientes con cáncer que son homocigotos para la variante A118G requieren dosis más altas de morfina oral para el tratamiento de larga duración.

El control del dolor por los opioides debe entenderse como circuitos cerebrales moduladores de la analgesia y funciones de diferentes tipos de receptores en estos circuitos. Los opioides inhiben directamente la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal y activan los circuitos de control del dolor que descienden desde el cerebro a través de la médula rostral ventromedial hasta el asta posterior de la médula espinal.

Estudios inmunohistoquímicos y de análisis de hibridación in situ han mostrado receptores opioides en la amígdala, formación reticular mesencefálica, sustancia gris periacueductal y en la médula rostral ventriculomedial.

Una microinyección de morfina en la sustancia gris periacueductal o la estimulación eléctrica directa de esta área produce analgesia que puede ser bloqueada con naloxona. Las acciones de los opioides en la sustancia gris periacueductal influyen en la médula rostral ventriculomedial, que a su vez

modula la transmisión nociceptiva en el asta dorsal de la médula espinal a través de una inhibición descendente. De modo que los opioides producen analgesia y actúan directamente sobre la médula espinal e indirectamente (transmisión nerviosa) en lugares alejados del lugar de administración. Los receptores de la serotonina espinal tipo 7 (5-HT<sub>7</sub>) juegan un papel importante en los efectos antinociceptivos de la morfina sistémica.

Los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  se superponen en los circuitos descendentes que controlan el dolor. Las interacciones entre ellos pueden ser importantes para la modulación de la transmisión nociceptiva desde centros nociceptivos superiores así como en el asta dorsal de la médula espinal. Los receptores  $\mu$  producen analgesia en los circuitos descendentes que controlan el dolor al menos en parte bloqueando la inhibición gabaérgica que ejercen las neuronas de la médula rostral ventriculomedial sobre la sustancia gris periacueductal y las neuronas espinales sobre la médula rostral ventriculomedial. Las acciones de los agonistas de los receptores  $\mu$  son siempre analgésicas, mientras que las de los agonistas de los receptores  $\kappa$  pueden ser analgésicas o antianalgésicas. Los efectos moduladores del dolor que ejercen los agonistas de los receptores  $\kappa$  en el tronco cerebral se oponen a los de los agonistas de los receptores  $\mu$ <sup>41</sup>.

#### **1.6.2.2.1. Farmacología básica del remifentanilo**

El clorhidrato de remifentanilo es un agonista sintético del receptor opioide  $\mu$  que presenta todas las características de los opioides derivados de la fenilpiperidina: analgesia intensa, una relativa estabilidad hemodinámica, depresión respiratoria, rigidez muscular, náuseas, vómitos y prurito. Descrito en 1990 como GI87084B, se introdujo una unión metil-éster en el anillo de la piperidina para que la molécula pudiera ser hidrolizada por esterasas inespecíficas en el plasma y en los tejidos. Así el remifentanilo difiere de las demás sustancias de su clase en su farmacocinética. Además, sus metabolitos poseen una actividad extremadamente baja, por lo que carecen de efecto clínico. Sin embargo, la reversión con naloxona ocurre de forma



similar a otros opioides.

Para su administración debe reconstituirse el polvo liofilizado inmediatamente antes de su uso. Una vez reconstituido, permanece estable 24 horas, pudiendo ser utilizado en perfusiones con suero glucosado al 5%, Ringer lactato o suero fisiológico al 0,9%.

#### **1.6.2.2.2. Farmacocinética del remifentanilo**

La rapidez de inicio y término de la acción del remifentanilo lo convierten en un analgésico muy útil para la perfusión continua dado que permite dar una rápida respuesta sin riesgo de acúmulo de dosis.

Los opioides agonistas de los receptores  $\mu$ , como por ejemplo, el fentanilo o el alfentanilo, poseen una amplia distribución, con una significativa captación por el tejido adiposo y otros tejidos poco perfundidos. Consecuentemente, una vez interrumpida la perfusión, debido a la redistribución pueden ocurrir efectos adversos como depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión, por lo que los pacientes requerirán vigilancia y monitorización en el postoperatorio postoperatorio<sup>42</sup>.

Como otros opioides de su grupo, el remifentanilo disminuye la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. En pacientes hemodinámicamente inestables puede agravar su situación. Por su rápida velocidad de acción puede ser muy útil para el control hemodinámico durante la IT y la incisión cutánea.

El remifentanilo posee una potencia analgésica aproximadamente 8 veces superior a la del alfentanilo en infusión continua pero con un inicio de acción semejante. Debido a su potencia puede titularse al final de la anestesia para proporcionar analgesia postoperatoria con respiración espontánea, pero puede causar pérdida de consciencia. Como los demás opioides, puede producir rigidez muscular y depresión respiratoria.

## **Distribución**

La distribución del remifentanilo puede describirse con el modelo bi o tricompartmental. Ambos modelos, describen un compartimento central, la circulación sanguínea, una perfusión rápida por los tejidos, a través de los cuales el remifentanilo se distribuye rápidamente. Posteriormente se produce una distribución más lenta a los tejidos periféricos (tejido adiposo y otros tejidos menos perfundidos).

El remifentanilo es menos liposoluble que el fentanilo y el sufentanilo, y similar al alfentanilo. La distribución al segundo compartimento es muy rápida, pero la distribución al tercer compartimento constituye tan sólo el 5% de lo disponible en el compartimento central (del total disponible). Esto contrasta con lo que ocurre con los demás opioides, principalmente cuando son empleados durante períodos prolongados y se acumula una cantidad significativa en el tercer compartimento. Consecuentemente, pueden observarse signos clínicos de dicha redistribución una vez finalizada la infusión.

Si lo comparamos con los demás opioides, el volumen total de distribución es menor debido a su menor liposolubilidad. Esto también explica que atraviese en poco tiempo la barrera hematoencefálica y se alcance rápidamente el equilibrio entre las concentraciones sanguíneas y cerebrales.

Aproximadamente el 70% de la dosis se une a las proteínas plasmáticas, frente al 90% de los demás opioides.

## **Metabolismo**

Gracias al grupo metil-ester se produce una rápida hidrólisis del remifentanilo por esterasas inespecíficas en sangre y otros tejidos. El principal metabolito contiene un ácido carboxílico y constituye más del 95% del producto metabolizado. Posee una potencia 1:270 - 1:4600 menor que el remifentanilo, con una vida media de eliminación de 88-137 minutos. Se elimina por la orina sin sufrir más transformaciones. El otro metabolito (2%) se obtiene tras desalquilación y carece de efectos significativos. Aproximadamente el 1,5%

del remifentanilo se excreta por orina sin ser metabolizado<sup>43</sup>.

## **Eliminación**

La eliminación del remifentanilo muestra un descenso bi o triexponencial, siguiendo el modelo bi o tricompartimental. La vida media de los componentes exponenciales individuales son:  $t_{1/2\alpha}$  de  $0,94 \pm 0,57$  minutos a  $1,96 \pm 0,57$  minutos;  $t_{1/2\beta}$  de  $5,3 \pm 1,5$  minutos a  $14,4 \pm 7,8$  minutos y cuando se detecta el tercer componente  $t_{1/2\gamma}$ , de 25 a 137 minutos. La contribución del tercer compartimento a la farmacocinética es tan sólo del 5%.

La vida media de eliminación del remifentanilo es de 3,8-8,3 minutos. La vida media sensible al contexto (tiempo necesario para que la concentración sanguínea de un fármaco en el compartimento central disminuya un 50% tras la interrupción de su perfusión, para mantener una concentración plasmática constante durante un período de tiempo determinado) es de 3-5 minutos, menor que la vida media de eliminación. Westmoreland y colaboradores compararon la vida media sensible al contexto tras perfusión continua de remifentanilo, sufentanilo, alfentanilo y fentanilo: los resultados fueron 3,65 minutos, 33,9 minutos, 58,5 minutos y 262,0 minutos respectivamente, demostrando la ausencia de acúmulo de remifentanilo tras una infusión prolongada<sup>44</sup>.

La baja liposolubilidad del remifentanilo significa que se alcanza el equilibrio con la barrera hematoencefálica rápidamente. Los efectos del remifentanilo en el EEG se relacionan con la concentración arterial.

Durante la anestesia, la velocidad de acción, duración corta y rápida eliminación permiten titular fácilmente la infusión del remifentanilo en función de las necesidades del paciente en cada momento de la cirugía. Aproximadamente, el 80% del equilibrio durante la infusión se alcanza en 5-8 minutos<sup>45</sup>.

Como con otros opioides de gran potencia y menor duración, puede producirse taquifilaxia e hiperalgesia.

### **1.6.2.2.3. Farmacodinamia del remifentanilo**

El remifentanilo produce un efecto analgésico que aumenta con la dosis. Estudiado en voluntarios, tras una única dosis, mostró una potencia 20-30 veces superior al alfentanilo. Se observa un paralelismo entre la potencia analgésica y la depresión respiratoria.

### **Efectos hipnóticos**

Cuando se administra remifentanilo en dosis única como único agente de inducción en pacientes sin premedicación, la dosis de 4-6  $\mu\text{g/kg}$  produce inconsciencia en el 50-70% de los pacientes. Sin embargo, produce rigidez muscular y apnea con frecuencia, por lo que no es una técnica aconsejable. El sinergismo del remifentanilo con otros hipnóticos posibilita una pérdida de consciencia rápida y suave. Cuando se asocia remifentanilo hasta alcanzar una concentración sanguínea de 1,37 ng/ml (equivalente a una tasa de infusión de aproximadamente 0,07  $\mu\text{g/kg/min}$ ), la CAM de isoflurano disminuye un 50%. Del mismo modo, Cp de 4,5 ng/ml (equivalente a una tasa de infusión de 0,2  $\mu\text{g/kg/min}$ ) asociadas a una concentración plasmática de 2  $\mu\text{g/ml}$  de propofol administrado mediante infusión controlada por ordenador o “target controlled infusión (TCI)” en la terminología anglosajona, produce inconsciencia y analgesia suficientes para atenuar la respuesta hemodinámica a la incisión de la piel y con menos alteraciones hemodinámicas como hipotensión y bradicardia, en comparación con propofol en dosis de TCI de 4  $\mu\text{g/ml}$ . Por tanto, la administración de remifentanilo junto con otros fármacos implica un ajuste cuidadoso para evitar efectos colaterales.

### **Efectos respiratorios**

Como ocurre con otros opioides, la administración de remifentanilo produce depresión respiratoria y aumento de la resistencia en la VA dosis dependiente. En ausencia de estímulos externos, una perfusión de 0,05-0,1  $\mu\text{g/kg/min}$  disminuye un 50% el volumen minuto en voluntarios que respiraban una concentración del 8% de  $\text{CO}_2$  inspirado<sup>46</sup>. Ciertamente, como también ocurre con otros opioides, la intensidad de la depresión respiratoria resultante a la administración del remifentanilo depende no sólo de la dosis, si

no también de otros factores como la edad, estado físico, presencia de dolor y otros estímulos. La primera ventaja del remifentanilo sobre los demás opioides es que cuando se utiliza durante la anestesia con el paciente en ventilación controlada a dosis clínicas que producen depresión respiratoria, permite que el paciente respire espontáneamente a los 10 minutos de interrumpir la perfusión sin riesgo de depresión respiratoria posterior.

### **Efectos circulatorios**

Como ocurre con otros opioides, el remifentanilo produce hipotensión y bradicardia. Dosis de hasta 2 µg/kg producen alteraciones mínimas en la presión arterial sistémica y en la frecuencia cardíaca<sup>43</sup>. Comparado con el alfentanilo como inductor, sin otros fármacos asociados, el remifentanilo en dosis inferiores a 10 µg/kg y el alfentanilo en dosis de 200 µg/kg producen efectos semejantes, con una disminución de la presión arterial sistólica del 10-40% y una disminución semejante de la frecuencia cardíaca<sup>46</sup>. Las variaciones hemodinámicas parecen ser dosis dependientes. Ocasionalmente, se producen efectos más intensos de lo esperado en la presión arterial, como cuando se asocian otros fármacos como el propofol o el tiopental, debido al sinergismo<sup>47</sup>. Dosis hasta 5 µg/kg no liberan histamina<sup>48</sup>. La infusión de remifentanilo a 1 µg/kg/min abole la respuesta al estrés (aunque no se alteran las concentraciones de adrenalina y noradrenalina) tras esternotomía.

### **Efecto sobre el tejido muscular**

La rigidez muscular es un efecto farmacológico conocido de los opioides. El remifentanilo provoca una rigidez muscular intensa, cuando se emplea como único fármaco en la inducción en dosis altas, mayor que la observada tanto con fentanilo como con alfentanilo, motivo por el cuál no se recomienda esta técnica de inducción<sup>49</sup>. La incidencia y severidad de la rigidez muscular son similares a dosis equipotentes de remifentanilo y alfentanilo. No se han comunicado casos de rigidez muscular por debajo de 2 µg/kg durante más de 1 minuto. La rigidez muscular por opioides está mediada por receptores del tronco cerebral y ganglios de la base, siendo revertida por la naloxona<sup>50</sup>. La administración de dosis menores de remifentanilo asociado a tiopental o

propofol en la inducción anestésica, no produce rigidez muscular significativa.

### **Efectos sobre el Sistema Nervoso Central**

El remifentanilo produce supresión en el EEG de forma dosis dependiente<sup>46</sup>. Sus efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral son semejantes a los de otros opioides, siendo utilizado con éxito en pacientes con aumento de la presión intracraneal sometidos a cirugía<sup>51</sup>. La velocidad del flujo sanguíneo cerebral disminuye significativamente, en pacientes que reciben dosis altas (5 µg/kg seguidas de una perfusión a 3 µg/kg/min). Si bien no se altera a dosis moderadas (2 µg/kg seguidas de una perfusión a 1 µg/kg/min). El remifentanilo muestra una normalización más rápida del flujo sanguíneo cerebral y del EEG que otros opioides. En estudios con remifentanilo y óxido nítrico, se observa una reactividad vascular cerebral al CO<sub>2</sub> intacta y un flujo sanguíneo cerebral similar al encontrado con isoflurano/N<sub>2</sub>O o con fentanilo/N<sub>2</sub>O<sup>52</sup>. Ostapkovich y colaboradores observaron patrones de EEG similares en pacientes con remifentanilo/N<sub>2</sub>O y en los pacientes sedados con midazolam<sup>53</sup>. No se han comunicado convulsiones secundarias a la administración de remifentanilo.

#### **1.6.2.3. Sistemas Target-Controlled Infusion**

El desarrollo de bombas de jeringa controladas por un microprocesador y una mejor comprensión de la relación dosis-respuesta, han posibilitado el desarrollo de los sistemas de infusión controlada por objetivos. El sistema TCI proporciona una concentración estimada de un fármaco definida por el usuario en un compartimento corporal o en un tejido. De modo que el profesional que utiliza un sistema TCI para administrar un fármaco es capaz de establecer y ajustar la concentración deseada de dicho fármaco (concentración diana) basada en la observación clínica del paciente y la medición del efecto del fármaco. Los sistemas de TCI utilizan modelos dinámicos de farmacocinética multicompartmental para calcular el ritmo de infusión requerido para alcanzar la concentración diana. Se necesita un microprocesador para realizar los complejos cálculos y controlar la bomba de

infusión. De esta forma, la  $C_p$  y la  $C_e$  están dirigidas. El sistema TCI tiene su origen en la teoría descrita por Kruger-Thiemer y es aplicada por primera vez en la clínica por Schwilden y colaboradores<sup>54-55</sup>. El objetivo era alcanzar y mantener una concentración sanguínea estable de un fármaco que presente una farmacocinética que sigue el modelo multicompartmental. Los esquemas de infusión, conocidos como modelos de transferencia de eliminación de bolos (bolus-elimination-transfer (BET) schemes) fueron inicialmente diseñados para modelos bicompartimentales. De forma resumida, la infusión comienza con un bolo inicial del fármaco elegido para alcanzar la concentración objetivo inicial. Se administra la dosis necesaria para reemplazar el fármaco perdido por eliminación. Como la constante de eliminación está fijada, la cantidad de fármaco eliminado en cada unidad de tiempo es proporcional a la  $C_p$ ; por tanto, ante  $C_p$  estables, la pérdida de fármaco por eliminación puede ser compensada por una infusión constante. Una segunda infusión es administrada para reemplazar el fármaco distribuido o transferido a los tejidos periféricos. La cantidad redistribuida disminuye exponencialmente en el tiempo a medida que el gradiente entre el compartimento central y el periférico disminuye. La reposición del fármaco redistribuido requiere una disminución exponencial del ritmo de infusión para reemplazar el fármaco perdido del compartimento central por distribución hasta que se alcance un estado estable<sup>41</sup>.

Los modelos BET tiene ciertas desventajas tales como que el paciente debe estar libre de fármacos lo cuál deshabilita un cambio en la concentración diana. Además, la farmacocinética de la mayoría de los anestésicos es mejor descrita por el modelo tricompartmental. Finalmente, el plasma no es el lugar del efecto de los fármacos.

Durante la anestesia se titulan los fármacos para alcanzar y mantener una concentración constante en el lugar donde actúa el fármaco, definido como *biofase* o lugar de acción o de efecto (effect site). Para la mayoría de los fármacos utilizados en anestesia el plasma no es la biofase, incluso después de que el fármaco haya alcanzado la circulación arterial, transcurre un tiempo hasta que se observa el efecto terapéutico. El motivo es que se requiere un

tiempo adicional para que el fármaco sea transportado hasta el órgano diana, atraviese el tejido, se una al receptor e induzca el proceso intercelular que inicia el efecto del fármaco. El retraso entre la  $C_p$  pico y el pico de la CE se conoce como histéresis.

La concentración del fármaco en la biofase no puede ser medida dado que es inaccesible, al menos en humanos. El curso temporal del efecto del fármaco puede ser calculado mediante mediciones del efecto del fármaco. Una vez conocido el curso temporal del efecto del fármaco puede calcularse la velocidad de flujo del fármaco dentro y fuera de la biofase. La relación entre el curso temporal de la  $C_p$  y la medición del efecto se denomina *compartimento efecto*<sup>56-57</sup>. La concentración del lugar de efecto no es una concentración real que pueda ser medida si no una concentración virtual en un compartimento teórico. La relación entre la concentración del lugar de efecto y su correspondiente efecto generalmente es estática y no lineal (p. ej., no necesariamente depende del tiempo). Si la  $C_p$  se mantiene constante, el modelo asume que en equilibrio la concentración del compartimento efecto es igual a la  $C_p$ . El retraso entre el plasma y el compartimento efecto se describe matemáticamente por un único parámetro,  $ke_0$ , la constante de equilibrio del lugar de efecto (the effect-site equilibration rate constant).

Las mediciones del efecto del fármaco utilizadas para describir el curso temporal del fármaco entre el plasma y la biofase varía en función del fármaco utilizado. Para fármacos como los relajantes musculares pueden realizarse mediciones directas de su efecto (respuesta a la estimulación nerviosa periférica). Sin embargo, los efectos clínicos de opiáceos e hipnóticos (amnesia, analgesia, inconsciencia) no son medibles directamente y deben utilizarse medidas indirectas como la escala de sedación.

Durante los años 90 se desarrollaron varios prototipos bombas de TCI. Finalmente, Diprifusor (AstraZeneca, London) se convirtió en la primera bomba de TCI comercializada. Se basaba en un prototipo de Marsh y colaboradores (capaz de controlar una  $C_p$  diana utilizando jeringas precargadas de AstraZeneca<sup>58</sup>). Aunque nunca llegó a comercializarse en Estados Unidos, esta bomba fue el primer intento de optimizar la



administración de fármacos en la práctica clínica diaria en muchos países. Más recientemente, varias compañías han comercializado bombas de TCI capaces de administrar varios fármacos tanto en modo compartimento efecto como Cp.

El modelo compartimento efecto requiere una constante de infusión que describa con precisión el equilibrio entre la Cp y la CE. Los beneficios de la TCI compartimento efecto fueron demostrados para el propofol por Wakeling y colaboradores y Struys y colaboradores<sup>59-60</sup>. Este modelo se utiliza comúnmente en Europa.

## **Evaluación de la TCI**

### **Administración**

La aceptación de la administración IV de anestésicos mediante TCI requiere evaluar la precisión (definida como la diferencia entre las concentraciones previstas y las medidas) y los resultados en los pacientes en los que se ha utilizado. Las imprecisiones asociadas a los dispositivos basados en modelos farmacocinéticos se atribuyen tanto al software como al hardware, así como a la variabilidad farmacocinética.

La imprecisión del programa es el resultado de la implementación matemática incorrecta del modelo farmacocinético. Pueden realizarse simulaciones electrónicas para probar la perfusión calculada por el programa. De este modo los errores de programación son fáciles de detectar y corregir. Las imprecisiones relacionadas con la bomba de infusión son infrecuentes con la tecnología actual. La principal causa de imprecisión es la variabilidad biológica, la cuál tiene dos fuentes: el modelo farmacocinético siempre es incorrecto y la farmacocinética del paciente es diferente de la programada. El modelo farmacocinético es siempre incorrecto porque los individuos son más complejos que los modelos compartimentales y ningún modelo puede predecir las concentraciones con precisión aunque se conocieran los parámetros farmacocinéticos individuales con exactitud. Sin embargo, aunque el modelo farmacocinético reflejase con exactitud las variables biológicas, los parámetros del modelo serían el promedio de los parámetros para la

población y no los parámetros del paciente. Aunque los parámetros fuesen modificados teniendo en cuenta factores como la edad, género, hipovolemia o coadministración de otros fármacos, los parámetros seguirían desviándose de los verdaderos parámetros del paciente. Así la variabilidad biológica imposibilita alcanzar la concentración diana con precisión mediante dispositivos automáticos de infusión. No obstante, la variabilidad con los dispositivos de TCI siempre será menor que la variabilidad observada tras un bolo. El funcionamiento de estos sistemas debe ser interpretado en términos de las expectativas terapéuticas de los clínicos. Para ello pueden establecerse objetivos como la consecución precisa de la  $C_p$  deseada, titulación de la  $C_p$ , lograr el efecto deseado por el fármaco en el momento deseado. A lo largo de la última década los investigadores han modificado los dispositivos de TCI para la consecución de estos objetivos.

La habilidad de un sistema automático de infusión para alcanzar rápidamente una concentración diana y después mantenerla es una medida lógica del funcionamiento de dichos dispositivos. La diferencia entre las concentraciones objetivo y las medidas puede expresarse de varias formas. Una representación gráfica clásica son los puntos X-Y describiendo la  $C_p$  objetivo y la medida o la relación  $C_p$  objetivo/medida versus tiempo de administración. Numéricamente, hay que medir cuánto se aleja la concentración medida de la objetivo. Esta relación se conoce como error de ejecución (performance error), que es la diferencia entre la concentración medida y la objetivo expresada en % del objetivo deseado,  $[(\text{medida} - \text{objetivo}) / (\text{objetivo} \times 100\%)]$ . El valor medio del error de ejecución para un paciente o una población se denomina media de error de ejecución y representa la media del exceso o defecto del sistema. La media absoluta del error de ejecución (Median Absolute Performance Error – MDAPE) es la media de los valores absolutos de todos los errores de ejecución. La MDAPE se utiliza habitualmente como medida de la imprecisión de un dispositivo automático de administración de fármacos. Una ejecución perfecta tiene una MDAPE cero y una MDAPE del 20% significa que la mitad de las  $C_p$  estarán dentro del 20% del objetivo y la otra mitad estarán fuera de este rango. La MDAPE es el mejor predictor de la adecuación de la ejecución de los dispositivos de

automáticos de administración de fármacos según los clínicos.

Así pues no parece razonable esperar que los errores de ejecución sean cero. Sin embargo, sería deseable que la media de los errores de ejecución fuese cero, es decir, que los errores positivos y los negativos se anularan entre sí. Una media de los errores de ejecución positiva indica que las  $C_p$  alcanzadas con el dispositivo tienden a estar por encima del objetivo y una media negativa indica que las  $C_p$  alcanzadas tienden a estar por debajo del objetivo.

Se han realizados numerosos estudios evaluando la precisión de diferentes esquemas farmacocinéticos para hipnóticos y analgésicos. Basándose en varios de estos estudios, en el mejor de los casos la media absoluta del error de ejecución tiende a ser 20-30%.

### **Selección del modelo de TCI**

El modelo de Marsh fue incorporado en el primer sistema de TCI para la administración de propofol que se comercializó (Diprifusor). Si bien su funcionamiento es aceptable (MDPE -7%; MDAPE 18%), su principal inconveniente es la falta de información del compartimento efecto. Además, la única variable que requiere el modelo es el peso del paciente. Más recientemente, Minto y colaboradores evaluaron la edad, altura, peso y masa corporal magra como covariables en un nuevo modelo farmacocinético tricompartmental<sup>61</sup>. Coppens y colaboradores compararon el modelo de Schnider y de Marsh para el sistema TCI en compartimento efecto<sup>62</sup>. Cuando el objetivo era la CE alcanzada en el momento de la pérdida de conciencia, los pacientes del modelo de Marsh se despertaron mientras que los del modelo de Schnider mostraron una mayor profundidad anestésica medida mediante BIS. Concluyeron que cuando el objetivo es la CE en el momento de la pérdida de conciencia con TCI en modo CE no se traduce en un efecto inmediato. Otros autores han observado sin embargo hallazgos contradictorios. Como resultado, los autores concluyen que se requieren más estudios para comprender mejor los mecanismos mediante los cuales la anestesia produce pérdida de conciencia y los principios farmacométricos que gobiernan el modelo de concentración-efecto.

El modelo de Schnider no es válido para pacientes muy obesos ya que la ecuación para el cálculo de la masa magra da valores negativos (comportamiento cuadrático). Idealmente los modelos farmacocinéticos deberían ser aplicables para un amplio rango de variables demográficas.

No existe ningún modelo válido para todos los pacientes. La mayoría de ellos se basan en estudios realizados en una población determinada. De modo que cuando se aplican a pacientes con características diferentes a las de la población estudiada, los resultados pueden diferir (obesidad, edades extremas de la vida, situación clínica). Otras fuentes de error son las interacciones farmacocinéticas, shock hemorrágico, fuga o diferente formulación del fármaco entre otras).

La habilidad de la TCI para alcanzar rápidamente y mantener una concentración estable facilita la consecución del efecto deseado, independientemente de la concentración en el compartimento diana. En la mayoría de los casos la TCI reduce la variabilidad de la respuesta interindividual al fármaco<sup>63</sup>. Comparada con la infusión manual la TCI muestra mejores resultados clínicos. Si bien otros estudios muestran resultados controvertidos. Una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane que incluía la mayoría de los estudios sobre propofol TCI con Cp no encontró evidencia suficiente que mostrara que esta metodología fuera superior a la infusión manual. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el plasma no es el lugar de efecto y que la mayoría de los estudios iniciales sobre TCI se basaban en Cp<sup>64</sup>. Wakeling y Struys y colaboradores realizaron estudios similares evaluando la Cp y CE de propofol en el momento de la pérdida de conciencia<sup>59-60</sup>. Independientemente de que el objetivo fuera la Cp o la CE, la pérdida de conciencia ocurrió cuando se alcanzó la CE adecuada para la pérdida de conciencia, validando el concepto. No hubo diferencias hemodinámicas a pesar de alcanzar Cp superiores en el grupo guiado por CE. Esto implica, al menos para el propofol que el curso temporal para los efectos hemodinámicos es igual o superior al de los efectos anestésicos. Además la  $ke_0$  depende de la situación farmacocinética de la cuál se deriva. Del mismo modo que los cambios en las variables demográficas pueden alterar la

farmacocinética, también pueden alterar la  $ke_0$ . Así pues debe elegirse la  $ke_0$  que mejor se adapte a la situación clínica.

El remifentanilo aplicado en sistema de TCI proporciona mejor control hemodinámico intra y postoperatorio, con menor dosis de remifentanilo en comparación con su administración en perfusión con sistema convencional, y sin cambios significativos en la dosis de propofol<sup>65</sup>. La edad afecta marcadamente la farmacocinética del remifentanilo, con lo cual un modelo de TCI que incluya esta variable facilitará la titulación comparado con la infusión estándar en  $\mu\text{g/kg/min}$ . Para la sedación profunda en ventilación espontánea, la combinación de remifentanilo y propofol proporciona mejores condiciones para la colonoscopia que el remifentanilo solo, además de disminuir la dosis de propofol y la incidencia de apnea y depresión respiratoria comparado con la infusión manual<sup>66</sup>. Estos hallazgos han sido corroborados por Lallo y colaboradores para la intubación nasotraqueal fibroscópica<sup>67</sup>. La TCI compartimento efecto podría ofrecer un mejor control de la relación dosis respuesta.

Sneyd y colaboradores compararon en pacientes neuroquirúrgicos las condiciones anestésicas de la administración de propofol en sistema TCI con sevoflurano y encontraron mínimas diferencias entre ambas técnicas<sup>68</sup>.

Se ha empleado TCI para la administración de otros fármacos como etomidato, methohexital, midazolam, propofol, tiopental, dexmetomidina, alfentanilo, fentanilo, remifentanilo y sufentanilo en anestesia intravenosa total o en combinación con anestésicos inhalatorios, proporcionando un adecuado control hemodinámico durante la inducción y la intubación, así como durante el mantenimiento. El tiempo de recuperación fue similar comparado con estudios en infusión manual. No se han comunicado efectos adversos tras la administración de estos fármacos en sistema TCI.

Destacar que no es posible medir la CE de los fármacos intravenosos en tiempo real. Si fuera posible, se podría optimizar la administración en TCI de forma individualizada. Se está trabajando en la medición de la concentración de propofol en aire espirado y su correlación con la  $C_p$ <sup>69-70</sup>.

#### **1.6.2.4. Técnica de inducción intravenosa para la inserción de mascarillas laríngeas**

La inserción satisfactoria de la ML tras la inducción requiere una adecuada profundidad anestésica para suprimir los reflejos de la VA. La inadecuada valoración de la profundidad anestésica o una CE deficiente (infradosificación, inserción precoz o tardía de la ML) constituyen las causas más frecuentes de una inadecuada profundidad anestésica<sup>16</sup>.

El propofol es el agente inductor intravenoso de elección<sup>71</sup>. Sin embargo, la inducción con propofol como único fármaco puede producir depresión cardio-respiratoria. La asociación de opioides en la inducción reduce la dosis de propofol requerida para la inserción de la ML, proporciona mejores condiciones para la inducción y atenúa la inestabilidad hemodinámica<sup>72-74</sup>. El remifentanilo proporciona rápidamente una analgesia intensa con una duración de acción muy corta, por lo que es un fármaco ideal para atenuar la respuesta a estímulos dolorosos intensos pero breves como la intubación traqueal o la inserción de la ML<sup>75,76</sup>.

#### **1.7. Determinación de la dosis de agente anestésico intravenoso necesaria para la inserción de mascarilla laríngea**

Para conseguir unas condiciones anestésicas óptimas es fundamental conocer la concentración terapéutica de los fármacos. Por tanto, es esencial conocer la potencia del fármaco. De forma análoga a la CAM (concentración asociada a un 50% de probabilidad de que se produzca movimiento con la incisión quirúrgica), la concentración 50 ( $C_{50}$ ) es la concentración que produce un 50% del efecto máximo posible. Tanto la CAM como la  $C_{50}$  permiten comparar la potencia de los diferentes anestésicos.

Existen varias formas de determinar y estudiar la  $C_{50}$ , en función de si el efecto clínico es binario o continuo. Cuando el efecto se considera binario, la  $C_{50}$  se definiría como la concentración que evita una respuesta (movimiento, hipertensión) a un estímulo concreto (incisión cutánea, intubación

endotraqueal) en el 50% de los pacientes. En este caso, cada combinación estímulo-respuesta puede tener una única  $C_{50}$ . Cuando la  $C_{50}$  se define como la concentración de un fármaco que produce una respuesta determinada en el 50% de los pacientes, existe una probabilidad del 50% de que se produzca la respuesta en un determinado paciente. Dicho de otro modo, se asume que el efecto puede producirse en todos los individuos. Algunos fármacos presentan un efecto techo. Por ejemplo los opioides pueden tener un efecto techo en su habilidad para suprimir la respuesta a un estímulo doloroso. En este caso, algunos pacientes pueden no presentar el efecto a dosis muy elevadas. Así pues, la  $C_{50}$  no es la concentración que produce el efecto en el 50% de los pacientes si no la concentración asociada con el efecto en el 50% de los pacientes que pueda responder.

Otra interpretación de la  $C_{50}$  es la concentración que produce el 50% de la respuesta fisiológica máxima. Por ejemplo, la  $C_{50}$  para una respuesta electroencefalográfica, es la concentración que produce una depresión del 50% del efecto electroencefalográfico máximo.

Para ser totalmente independiente de la historia de dosificación, la  $C_{50}$  debe determinarse en estado estable, lo cuál raramente es posible porque la mayoría de los anestésicos no alcanzan un estado estable durante la infusión continua hasta pasadas varias horas. Sin embargo, si se alcanza rápidamente el equilibrio entre el plasma y la biofase y el investigador espera lo suficiente tras comenzar la infusión, podría ser un método razonable.

Otra alternativa para los casos en que el fármaco no alcanza un estado estable es utilizar un modelo matemático para calcular la CE en el momento de la medición. Calcular la CE es lo mismo que intentar determinar la  $C_p$  en equilibrio que produce el efecto observado del fármaco. Cuando la  $C_{50}$  refleja la CE se representa como  $CE_{50}$  para distinguirla de valores de  $C_{50}$  basados en concentraciones plasmáticas ( $C_{p50}$ ). Sin embargo, dicha distinción es artificial. En ambos casos, la  $C_{50}$  pretende representar la  $C_p$  en equilibrio asociada a un determinado efecto.

Una tercera alternativa a la experimentación en estado de equilibrio consiste en establecer un estado pseudo-estable mediante la infusión del fármaco guiada por ordenador. Este método se ha convertido en habitual (state of the art) para determinar la  $C_{50}$  de los agentes anestésicos<sup>41</sup>. Típicamente se

requiere mantener una  $C_p$  constante en equilibrio durante 4 o 5 vidas medias de equilibrio plasma-biofase (por ejemplo, 10-15 minutos para el fentanilo). Esto no es necesario cuando se emplean sistemas de infusión controlados por ordenador. La TCI compartimento efecto puede ser utilizada para alcanzar la concentración en la biofase en vez de la  $C_p$  y así alcanzar rápidamente el equilibrio plasma-biofase<sup>60,77</sup>. Por ejemplo, utilizando este método Kodaka y colaboradores comunicaron valores de  $CE_{50}$  de propofol para la inserción de M-Clásica de 3,14 (0,33)  $\mu\text{g/ml}$  y 4,32 (0,67)  $\mu\text{g/ml}$  para la inserción de la ML-ProSeal<sup>8</sup>.

Estudios previos han evaluado la concentración de propofol con o sin coadyuvantes para la inserción de ML<sup>78-80</sup>. Para ello uno de los métodos estadísticos más empleados es el denominado método secuencial de “up and down de Dixon”. Su principal ventaja consiste en que permite estimar el umbral medio para una respuesta de tipo todo o nada como por ejemplo, emesis en el postoperatorio, con un menor número de participantes.

### **1.8. Metodología secuencial “up and down” de Dixon**

Se denomina estudio secuencial, a un modelo de estudio experimental en el cuál el nivel de estímulo que se aplica para el siguiente sujeto, se basa en la respuesta del sujeto previo. Este tipo de estudio se utiliza habitualmente cuando se está investigando una determinada respuesta, la cuál no puede ser medida directamente. Cada observación es una respuesta del tipo todo o nada a un tests específico (en nuestro experimento el test será la inserción de la ML-Supreme) que se aplica con diferentes niveles de estímulo (en nuestro estudio será con diferentes dosis de propofol con o sin remifentanilo). Su eficiencia en el número de sujetos requerido ha fomentado su uso en diversos estudios en los cuales los tests o los sujetos participantes son costosos. Esta metodología permite estimar la  $CE_{50}$  con tan solo el 20% de los participantes empleados en diseños más tradicionales (selección de varios niveles de estímulo y comprobación en un número preestablecido de sujetos en cada nivel). Otros diseños pueden ser más sencillos de llevar a cabo, pero si existe preocupación por el número de sujetos requeridos bien sea por su disponibilidad, coste o bienestar, merece la pena el esfuerzo.



El método secuencial más empleado es el de “up and down” en la terminología anglosajona (“arriba y abajo”): se aumenta el estímulo cuando la respuesta está por debajo del umbral previamente definido, y se disminuye cuando la respuesta está por encima de dicho umbral. La variación del estímulo (incremento o descenso) es siempre de la misma magnitud. Este método descrito por primera vez por Wilfrid Dixon en 1940, surgió históricamente en pruebas de explosivos y venenos. Así por ejemplo si se estaba evaluando la dosis letal de un determinado veneno, los animales que sobrevivían podían estar afectados por los efectos tóxicos no letales de dicho veneno, lo que impedía su utilización en otro experimento posterior próximo. Clásicamente se empleaba en experimentos donde cada sujeto recibía un único estímulo que generaba una respuesta rápida.

El método secuencial proporciona la mejor estimación del nivel umbral con el menor número de tests:

- Concentra el estímulo de los tests cerca del umbral y por tanto evita la realización de tests alejados del mismo.
- Cuando el test inicial está lejos del umbral permite acercarse rápidamente a éste.
- Permite hacer tests a 2 o más niveles para verificar la localización del umbral.

Este método se aplica en estudios que pretenden estimar el umbral medio para una respuesta del tipo de todo o nada ( $DE_{50}$ ). La  $DE_{50}$ , se define habitualmente como aquel punto por encima del cuál el 50% de los sujetos responderán y por debajo el 50% de los sujetos no responden. Por ejemplo, nivel óptimo de desfibrilación, presencia o no de vómitos, fallecimiento o supervivencia. Tradicionalmente no se puede repetir el test en el mismo sujeto independientemente de que se produzca la respuesta. Se asume que los sujetos se ven afectados se produzca o no una respuesta, por lo que los tests posteriores en los mismos sujetos no serían comparables<sup>81</sup>.

Esta metodología, ha sido ampliamente utilizada en estudios de farmacología en anestesia, en los que un estímulo evoca una respuesta que no puede ser

medida directamente pero si es observada (como el movimiento evocado en el paciente al insertar un dispositivo en VA). Los primeros estudios utilizados en la comunidad anestésica con este diseño secuencial se remontan a la determinación de la concentración eficaz para obtener un 50% de respuesta ( $CE_{50}$  o concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios. Otros estudios en el ámbito de la anestesiología que han utilizado esta metodología incluyen entre otros: la dosis del anestésico local bupivacaína necesaria para el control del dolor en el parto, dosis de anestésicos intra-raquídeos, de opioides intratecales, de opioides intravenosos, de agentes  $\alpha_2$  agonistas y de agentes inhalatorios. En anestesia, la caracterización de los cambios en el efecto de los fármacos si la dosis se incrementa tiene una importancia fundamental. Como elemento clave en la descripción farmacodinámica de un determinado anestésico, esta información es utilizada para la elección de la dosis inicial de un anestésico local, intravenosos o agente inhalatorio. Este conocimiento permite ajustar la dosis de los fármacos que se administran de forma repetida o continua.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. Consideraciones éticas y legales**

#### **Disposiciones legales vigentes**

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki, revisión de Escocia (Edimburgo, Octubre 2000) para la investigación con seres humanos y de acuerdo a lo estipulado en el Real Decreto 223/2004, del 1 de Mayo. Los proyectos de este tipo de estudios, deben, excepto en ciertos casos específicos, someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio fue sometido para su evaluación al Comité Ético de Investigación Clínica acreditado del Hospital Universitario Gregorio Marañón.

#### **Aprobación ética**

Previo a su inicio, este estudio fue sometido a la consideración del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUGM, para la obtención de su conformidad. Recibiéndose una copia de la aprobación por escrito del Protocolo y del Consentimiento Informado antes del inicio de la inclusión de sujetos en el estudio. Esta fecha fue obtenida el 3 de Mayo de 2011; Secretario F. Díaz Otero (Anexo 1). Así mismo se solicitó la aprobación de la AEMPS según la legislación vigente (Anexo 2).

#### **Consentimiento del paciente**

El investigador realizó la información al paciente de los diferentes aspectos del estudio para su conocimiento. Asimismo, previo a la inclusión, se solicitó al paciente la lectura y firma del Consentimiento Informado para la participación en el estudio y para la utilización de datos de su Historia Clínica (Anexo 3). Se utilizaron dos copias, una para el paciente, mientras y la otra fue guardada por el investigador en un lugar seguro.

#### **Confidencialidad de los datos**

El estudio se realizó dentro del marco y acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, LOPD).

Los investigadores se comprometieron a guardar la máxima reserva y confidencialidad respecto a la información a la que se tenía acceso, a hacer uso de la misma única y exclusivamente en lo necesario para la realización de este estudio, y a aplicar las medidas de seguridad recogidas en el art. 9 de la LOPD.

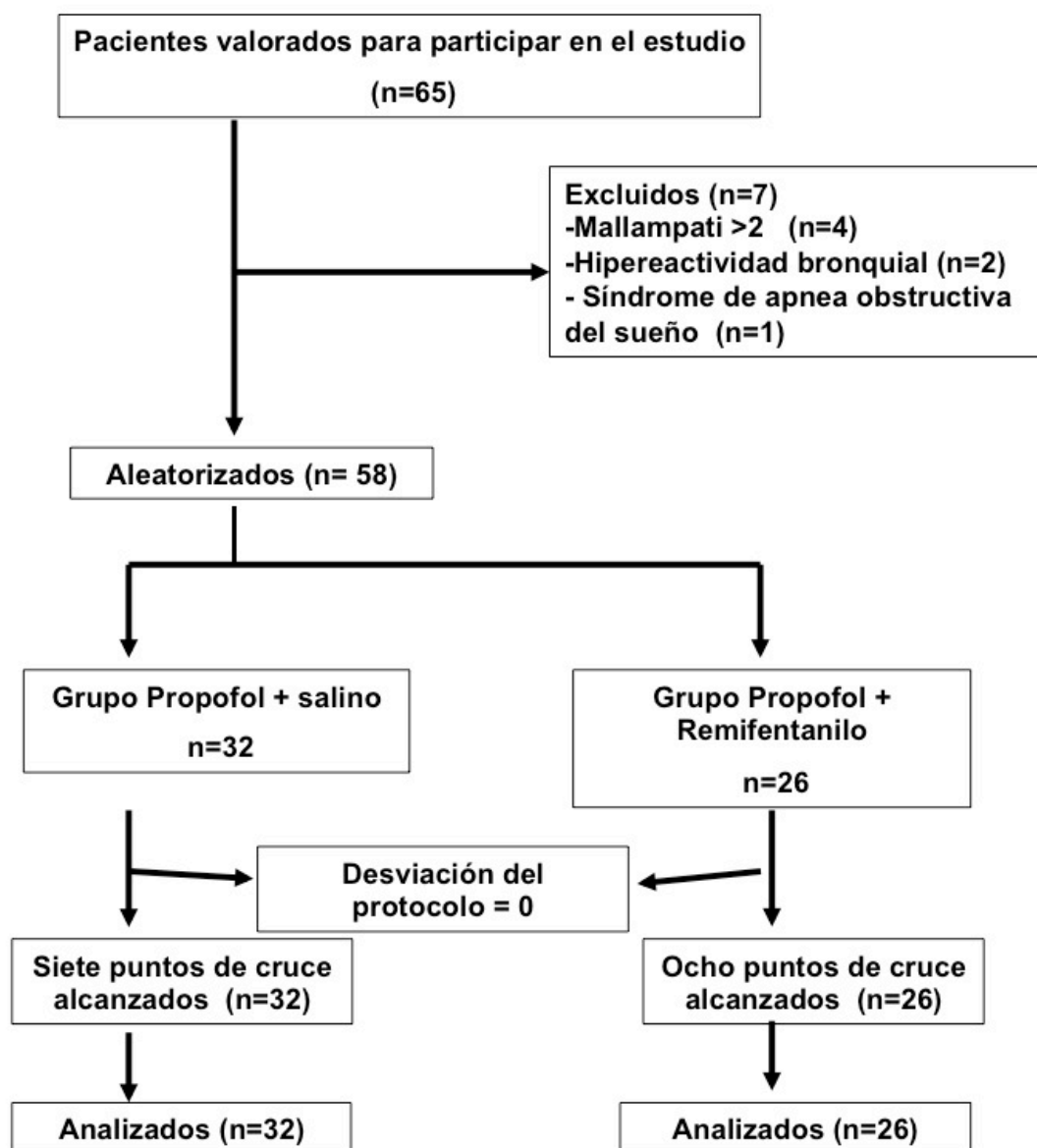
Las obligaciones de confidencialidad establecidas en el presente documento, fueron también de obligado cumplimiento para los colaboradores que intervinieron en alguna fase del estudio; con una validez indefinida, manteniéndose en vigor con posterioridad a la finalización del estudio contratado. La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no se desveló ni divulgó. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio, fueron documentos de manera anónima y disociada, vinculándose a un código numérico, de manera que únicamente el investigador podía asociarlo a una persona identificada o identificable. La base de datos que se generó durante el estudio no contenía identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no era posible desvelar su identidad, sólo conocida por el médico que trató al paciente.

Se elaboró un informe final que contenía todos los resultados del estudio, una vez este finalizó. Todo informe obtenido a partir del presente estudio fue considerado como confidencial, al menos hasta que se realizó la revisión y análisis por el responsable del estudio. Los datos globales se utilizarán en publicaciones generales en las que siempre se hará referencia al estudio.

## **2.2. Diseño del estudio**

El estudio fue registrado en la base de datos de ensayos clínicos: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT01974648.

En la Figura 27 se esquematiza el diseño del estudio.



**Figura 27.** Diseño del estudio.

### Tipo de estudio

Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, monocéntrico, para estudiar la  $CE_{50}$  de propofol asociada o no a remifentanilo necesaria para la inserción de la ML-Supreme.

## **Criterios de inclusión**

Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir los criterios indicados a continuación:

### **1. Pacientes con clasificación del riesgo anestésico como ASA I y II:**

- ASA I: paciente sin ninguna patología asociada.
- ASA II: paciente con enfermedad sistémica leve bien controlada, como por ejemplo la hipertensión bien tratada.
- ASA III: paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad física pero que no le incapacita para la vida ordinaria, como por ejemplo, una angina de pecho estable.
- ASA IV: paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, como por ejemplo, una insuficiencia cardíaca descompensada, que supone una amenaza vital.
- ASA V: paciente moribundo, cuya esperanza de vida es en un principio menor a 24h con o sin tratamiento quirúrgico.
- ASA VI: paciente en estado de muerte cerebral.

### **2. Edades comprendidas entre 18-75 años.**

### **3. Intervenciones de cirugía ambulatoria que se realizan habitualmente con mascarilla laríngea:** procedimientos menores de cirugía vascular, abdominal, plástica, urológica y de cirugía ortopédica menor.

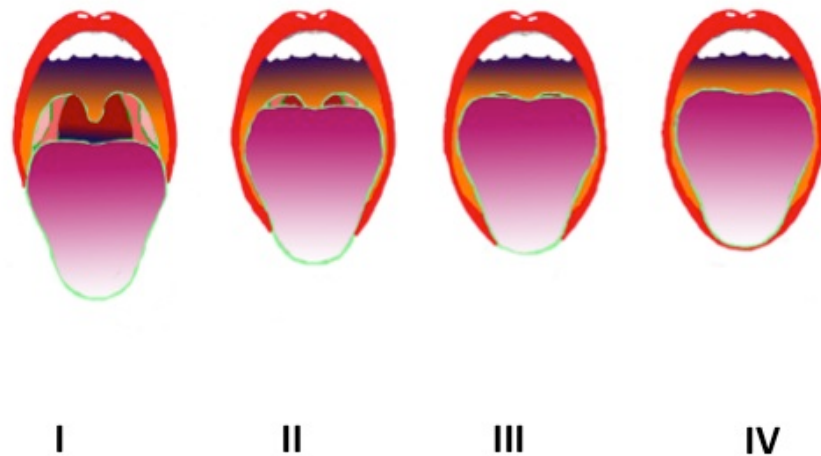
## **Criterios de exclusión**

### **1. Parámetros de vía aérea difícil:**

a) *Test de Mallampati modificado de Samsoon y Young clasificado como III y IV* (Fig. 28). Se realiza con el paciente sentado, la espalda recta y el cuello en posición neutra, se pide al paciente que abra la boca y que saque la lengua todo lo posible, sin arquearla y sin fonar. Según las estructuras visualizadas se clasifica a los pacientes en 4 clases:

- Clase I: visualización del paladar blando, fauces, úvula, pilares amigdalinos anterior y posterior.

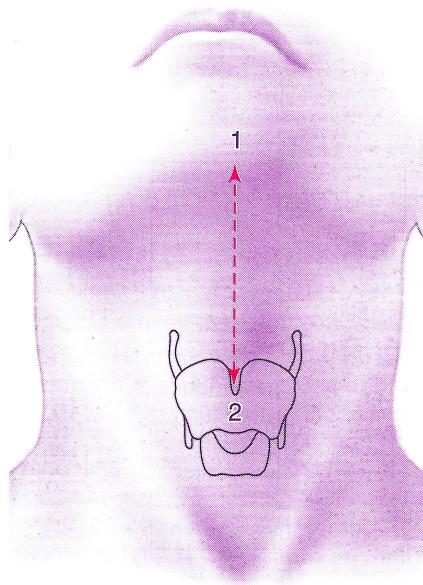
- Clase II: no se ven los pilares amigdalinos, pero se ve parte de las fauces.
- Clase III: si sólo se ve el paladar blando dejando de verse las fauces.
- Clase IV: sólo se ve el paladar duro.



**Figura 28.** Clasificación de Mallampati.

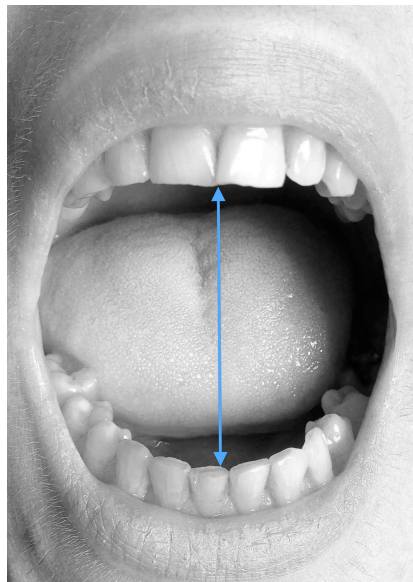
- b) *Distancia tiromentoniana menor de 6 cm.* Con el paciente sentado, la espalda recta y el cuello extendido en la medida de lo posible, se mide la distancia entre el cartílago tiroides y el borde libre inferior del mentón mandibular (Fig. 29). Se considera disminuida si es menor de 6 cm o de tres traveses de dedo.





**Figura 29.** Distancia tiromentoniana.

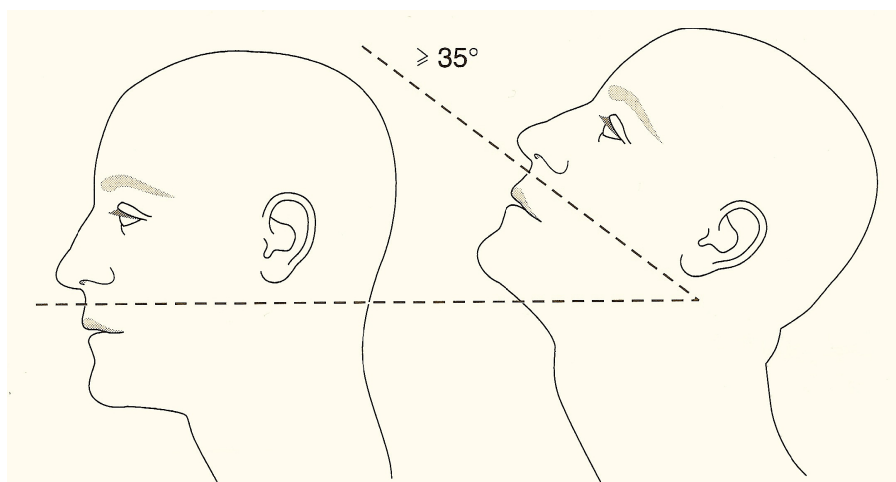
- c) *Apertura bucal menor de 2,5 cm.* Para su determinación, se mide la distancia interdental con la boca totalmente abierta.



**Figura 30.** Apertura bucal.

- d) *Extensión de la columna cervical* menor de 35°. Con el paciente sentado, la espalda recta y la mirada al frente, se le solicita que abra la boca, observando que en esta posición la arcada dentaria superior está

en la posición horizontal; entonces, se le pide que extienda la cabeza y cuello en la medida de lo posible, estimando el ángulo que forma la arcada superior con la horizontal (Fig. 31).



**Figura 31.** Extensión cervical.

- 2. Antecedentes de reflujo gastroesofágico.**
- 3. Antecedentes de hiperreactividad bronquial.**
- 4. Síndrome de apnea obstructiva del sueño.**
- 5. Antecedentes de infección respiratoria reciente.**
- 6. Embarazo y lactancia.**
- 7. Negativa del paciente a participar en el estudio.**

### **2.3. Descripción del protocolo de estudio**

A la llegada del paciente a la unidad se procedió a la canalización de una vía periférica y a la administración de 1 mg de midazolam intravenoso, en el área de preparación anestésica.

A continuación el paciente se trasladó al quirófano donde se realizó monitorización habitual estándar:

- ECG de tres derivaciones (Datex-Ohmeda Cardiocap/5, Louisville, CO,USA).
- Presión arterial no invasiva programada cada 3 minutos (Datex-Ohmeda Cardiocap/5, Louisville, CO,USA).

- Saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>). (Datex-Ohmeda Cardiocap/5, Louisville, CO,USA).
- Así mismo se realizó monitorización de la profundidad anestésica utilizando el monitor del análisis biespectral (BIS) (BIS-VISTA™, Monitoring System, Aspect Medical System Inc. USA).

Una vez monitorizado el paciente, se procedió a su preoxigenación con oxígeno al 100% mediante la aplicación de una mascarilla facial con el paciente respirando con normalidad (volumen corriente) (Respirador Datex-Ohmeda modelo Aestiva, Finland).

A continuación el anestesiólogo responsable abría el sobre correspondiente para asignar al paciente al grupo de estudio:

- Grupo propofol-salino: la inserción de la ML-Supreme se realizaba utilizando propofol y suero salino.
- Grupo propofol-remifentanilo: la inserción de la ML-Supreme se realizaba utilizando remifentanilo asociado al propofol.

La administración de propofol se controló mediante un ordenador para obtener una concentración estable en el compartimento efecto ("SNC"), (Fig. 32). Se empleó un software de TCI con el modelo farmacocinético de Schnider y colaboradores (Alaris® PK Cardinal-Health, 1180 Rolle, Switzerland)<sup>82</sup>. La administración de remifentanilo también se realizó mediante software de TCI con el modelo farmacocinético de Minto y colaboradores (Alaris® PK Cardinal-Health, 1180 Rolle, Switzerland)<sup>83</sup>.



**Figura 32.** Bomba de infusión de jeringa con sistema TCI.

Tras la pérdida de la conciencia se asistió la ventilación con mascarilla facial con oxígeno al 100%. La pérdida de la conciencia se determinó ante la falta de respuesta del paciente a la llamada al repetir el nombre del paciente en voz alta, confirmándose así mismo la pérdida del reflejo palpebral, y la disminución del valor en el monitor BIS.

En el grupo propofol-salino la concentración predeterminada en sangre y efecto se mantuvo constante durante al menos 10 minutos para alcanzar el equilibrio en los dos compartimentos. En el grupo propofol-remifentanilo, las dos perfusiones se iniciaron de forma simultánea y se mantuvieron constantes así mismo durante 10 minutos.

Tras el equilibrio entre la Cp y la CE (concentración en el SNC), el anestesiólogo insertaba la ML-Supreme siguiendo las instrucciones del fabricante y sin utilizar relajantes musculares (Fig. 33 y 34).

La técnica de inserción se realizó siguiendo los siguientes pasos:

El manguito de la mascarilla se deshinchaba completamente y se lubricaba la superficie posterior de la ML-Supreme con un gel hidrosoluble. (Sulky® Gel lubricante Hidrosoluble; Laboratorio BOHM, SA, Madrid). A continuación la punta de la ML se comprimía para conseguir una superficie plana que facilitaba su inserción. El paciente se colocaba en posición neutra y la ML se insertaba mediante la técnica de rotación con una sola mano. A continuación se inflaba el manguito con aire hasta alcanzar una presión de 60 cm H<sub>2</sub>O. Se confirmaba un adecuado funcionamiento de la ML por la ausencia de fugas, movimientos ventilatorios correctos del tórax y la aparición de una curva normal de CO<sub>2</sub> espirado. Si la ventilación era ineficaz el anestesiólogo reposicionaba el dispositivo, con maniobras de la cabeza, cuello, o mandíbula.



1. Posición del anestesiólogo detrás y a la cabecera del paciente.



2. Bajo visión directa se introduce la punta del dispositivo, que se sitúa bajo el paladar en el interior de la cavidad oral.

- Se distribuye el lubricante por el paladar moviendo ligeramente la mascarilla.

- Se mantiene abierta la boca para permitir que la parte más ancha de la mascarilla se introduzca en la cavidad oral.



3. La mascarilla se progresa en la boca sin forzar, y la concavidad del tubo aéreo se mantiene próxima a la barbilla.

- Se rota el dispositivo con un movimiento circular avanzándolo en la cavidad oral.

**Figura 33.** Técnica de inserción de la ML-Supreme.





4. El dispositivo se sigue avanzando hasta que se aprecia una resistencia definitiva.



5. Finalmente se infla el manguito hasta obtener una presión de 60 cm de H<sub>2</sub>O.  
 - La mascarilla estará correctamente posicionada cuando el tubo gástrico está alineado con el esfínter esofágico superior. Para ello se comprueba su permeabilidad con la inserción, paso libre y sin resistencia de una sonda de aspiración.

**Figura 34.** Técnica de inserción de la ML-Supreme, continuación.

Una vez conseguida una ventilación estable con una mezcla de oxígeno y aire, se medía la PFO. Para ello se cerraba la válvula de presión espiratoria y

se mantenía el flujo de gas fresco a 3 l/minuto. El límite de la válvula de presión se fijó en 40 cm H<sub>2</sub>O. De esta forma, la presión del sistema va subiendo hasta que se alcanza el equilibrio. Dicha presión de equilibrio corresponde a la PFO<sup>79</sup>.

Una vez medida la PFO, se procedía a clasificar el grado de visión fibroscópica. Para ello se introducía un fibrobroncoscopio de 3.5-mm (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany) a través del tubo aéreo a 1 cm de su orificio distal (Fig. 35).



**Figura 35.** Valoración de la visión fibroscópica.

La visión fibroscópica fue clasificada de la siguiente manera<sup>85</sup>:

- Grado I = no se ven las cuerdas vocales.
- Grado II = se ven las cuerdas vocales y la parte anterior de la epiglotis.
- Grado III = se ven las cuerdas vocales y la parte posterior de la epiglotis.
- Grado IV = solo se ven las cuerdas vocales.

Para el estudio de la concentración CE<sub>50</sub> se siguió la metodología de “up and down” de Dixon modificada<sup>81</sup>. Según esta metodología, la CE de propofol utilizada para cada paciente se determinaba con la respuesta del paciente evaluado previamente. Esta metodología, permite disminuir el número de

sujetos en los estudios en los que se evalúan respuestas de tipo “todo o nada”. Se consigue de esta forma, valorar la  $CE_{50}$ , utilizando una quinta parte de los pacientes necesarios en un diseño más tradicional. Esta metodología, ha sido utilizada en estudios similares de farmacología en anestesia, en los que un estímulo evoca una respuesta que no puede ser medida directamente pero si es observada (como el movimiento evocado en el paciente al insertar un dispositivo en la VA).

Con este sistema, la dosis de propofol en los dos grupos de estudio se evaluaron en los pacientes aleatorizados de forma consecutiva hasta que se obtuvo un tamaño de muestra con 7 puntos de cruce (“crossover) desde “**movimiento**” (pacientes que presentaron movimiento tras la inserción del dispositivo) hasta “**no movimiento**” (pacientes que no presentaron movimiento tras la inserción del dispositivo). La presencia de movimiento, fue considerada como fallo en la inserción de la ML-Supreme, y la ausencia de movimiento como éxito en la inserción de la ML-Supreme.

El primer paciente recibió una Cp de propofol de 4 µg/ml, basado en datos previos de estimación de la  $CE_{50}$  de propofol necesaria para la inserción de otras mascarillas ML<sup>8,78</sup>. Si el paciente previo había respondido a la inserción de la ML-Supreme con “movimiento”, el siguiente sujeto, recibía un incremento en la dosis de 0,5 µg/ml en la inducción de la anestesia; si la respuesta fue “no movimiento”, entonces el paciente siguiente recibía una dosis decremental de 0,5 µg/ml. En el grupo de propofol-remifentanilo la administración de propofol fue igual que en el grupo previo, iniciándose también en el primer paciente a 4 µg/ml, conjuntamente con remifentanilo a una concentración de 5 ng/ml (dosis de referencia en la bibliografía consultada).

La  $CE_{50}$  se determinó calculando la media de la dosis de los puntos medios de todos los pares independientes de pacientes que hubieran manifestado el cruce desde “movimiento” a “no movimiento”.

Definición de “**movimiento**” ante la inserción de la ML-Supreme: se consideró como la aparición de las siguientes respuestas: tos, mordida, laringoespasma, y movimientos intencionados de los miembros de retirada, durante la maniobra de colocación de la ML-Supreme y hasta un minuto post-



inserción. Así mismo, la ausencia de pérdida del contacto verbal, reflejo palpebral, y la resistencia a la apertura de la boca se consideraba como movimiento.

Definición de “**no movimiento**” ante la inserción de la ML-Supreme: se consideró como la ausencia de los signos mencionados previamente junto a una apertura de boca sin resistencia.

Para garantizar el confort del paciente, si éste presentaba movimiento al colocar la mascarilla, la concentración de propofol en el TCI se aumentaba inmediatamente a 5-6 µg/ml.

Se obtuvo una única medida por paciente. La valoración del movimiento o no movimiento fue realizada por la enfermera/o del quirófano que desconocía la dosis de estudio administrada (miembro ciego del equipo investigador).

Para garantizar el doble ciego del estudio en el grupo de propofol la jeringa de remifentanilo se sustituyó por suero salino iniciándose en ambos casos las dos perfusiones de forma simultánea.

## **2.4. Descripción de las variables del estudio**

### **1. Del paciente**

- *Variables demográficas:* edad, género, peso, talla, IMC.
- *Variables clínicas:* índice ASA.
- *Enfermedades concomitantes:* presencia de enfermedades de tipo cardiovascular, respiratorio, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, antecedentes de reflujo esofágico y otras.
- *Cirugía realizada.*
- *Parámetros de vía aérea difícil:*
  - *Test de Mallampati.*
  - *Distancia tiromentoniana.*
  - *Apertura bucal.*
  - *Movilidad cervical.*

### **2. Variables obtenidas al realizar el estudio:**

- a) *Concentración de propofol en la que se realiza la colocación de la ML-Supreme.*
- b) *Resistencia a la apertura de la boca.* Clasificación de Muzi<sup>86</sup>:

- Muzi 1= boca totalmente relajada
  - Muzi 2= resistencia leve a la apertura de la boca
  - Muzi 3= resistencia moderada pero puede abrirse la boca
  - Muzi 4= resistencia importante, no puede abrirse la boca y requiere incrementar la dosis de propofol para abrirse.
- c) *Parámetros hemodinámicos* basales y cada tres minutos hasta 6 minutos después de insertar la ML-Supreme.
- d) *Parámetros de saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)* basales y cada tres minutos hasta 6 minutos después de insertar la ML-Supreme.
- e) *Valores del BIS* basales y cada minuto hasta 6 minutos después de insertar la ML-Supreme.
- f) *Presión de fuga orofaríngea.*

### **Estimación del tamaño muestral**

La metodología de Dixon sugiere que el experimento debe continuar hasta lograr al menos 4 puntos de cruce o “crossovers”. El número de puntos de cruce en estudios similares en anestesia varía entre 6 y 8, siendo la búsqueda de 6 puntos de cruce el más común. Se consideró que 7 puntos de cruce serían suficientes para determinar la CE<sub>50</sub> de propofol necesaria para insertar la ML-Supreme<sup>81,87</sup>.

### **Selección de la muestra**

Los pacientes fueron reclutados a partir de la fecha de inicio del estudio de forma consecutiva siempre que se cumplieran los criterios de selección. En todos los pacientes se requirió la firma del consentimiento informado (Anexo 3).

### **Aleatorización y enmascaramiento:**

Utilizando el programa electrónico: “Research Randomizer”, se generó la lista de pacientes con una aleatorización en un solo bloque: 1: 1. A modo de ejemplo:

#### **Set 1:**

1, 2, 1, 1, 1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 2, 1, 2, 2, 2, 1, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 2, 1

Grupo 1: propofol-salino; Grupo 2 propofol-remifentanilo.

Esta secuencia fue guardada en sobres opacos, por uno de los investigadores (E.B.), y se abrió inmediatamente antes la inducción anestésica. Así el paciente era asignado bien al grupo propofol-salino o al grupo propofol-remifentanilo.

Posteriormente se procedió a cumplimentar el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñada para el estudio, utilizando tanto el historial clínico como la documentación recogida durante la inserción de la ML-Supreme que contenía las variables de interés.

Los documentos fuentes del estudio se encontraban en la historia clínica del paciente, excepto los datos referentes a la monitorización BIS para los que el propio CRD constituía el documento fuente.

### **Trazabilidad**

La trazabilidad de los fármacos utilizados fue responsabilidad del investigador principal (M.Z.). Se registraron: nombre del medicamento, titular de la autorización de comercialización, nº de lote y fecha de dispensación). Todos estos datos fueron adjuntados junto a la recogida de datos del estudio identificándose con el número de caso correspondiente.

### **Finalización del estudio**

El estudio finalizaba cuando el paciente era dado de alta de la unidad de cirugía ambulatoria (bien a su domicilio o bien tras ingreso hospitalario, cuando no se cumplían los criterios de alta establecidos en la unidad), habitualmente transcurridas unas 3-5 horas desde su ingreso en la unidad.

### **Retirada de sujetos**

Si durante la realización del estudio aparecía algún efecto no previsto y no relacionado con la técnica anestésica que se estaba evaluando como: cambio

de procedimiento quirúrgico, indicación o no de hospitalización, suspensión de la cirugía u otro, el paciente era retirado del estudio. Esta circunstancia fue poco esperada ya que los pacientes que se intervienen en la Unidad de Cirugía Ambulatoria precisan de una selección muy estricta para su inclusión como paciente ambulatorio.

## **Seguridad**

Los objetivos de seguridad primarios que se establecieron fueron: control de reacciones adversas del tipo de alergia; hemodinámicas como hipotensión, hipertensión, bradicardia, taquicardia; depresión respiratoria, oxigenación del paciente, aparición de laringoespasma y broncoespasma. Todos estos objetivos de seguridad primarios eran implícitos a la realización de la práctica habitual de la anestesia general.

Objetivos de seguridad secundarios que se establecieron: control de molestias leves en la administración de propofol, tos, molestias de garganta leves al finalizar la intervención como consecuencia de la inserción de la ML-Supreme.

## **Tratamientos concomitantes**

Se siguieron las normas establecidas manteniéndose las precauciones referidas en las fichas técnicas correspondientes al fármaco en estudio: propofol.

## **2.5. Análisis de estadístico**

Para el análisis de datos se desarrolló un Plan de Análisis Estadístico.

Previo al análisis estadístico se definieron las variables que fueron revisadas en cada uno de los CRDs, a fin de resolver el mayor número posible de valores perdidos, fuera de rango o inconsistentes. El tratamiento de los mismos se hizo de acuerdo a los requerimientos de los diferentes métodos estadísticos.

El análisis estadístico fue de naturaleza descriptiva y comparativa con respecto a los valores basales en determinadas variables de estudio.

A continuación se describen a nivel general los análisis de aplicación realizados en el presente estudio.

El análisis descriptivo de los datos recogidos se realizó mediante la elaboración de tablas de frecuencias para las variables de tipo nominal y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Se estimaron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) en el caso de estas últimas.

Se hizo un análisis descriptivo de los pacientes incluidos según las variables sociodemográficas recogidas, con el fin de obtener información relevante.

Para las variables clínicas, se efectuó un análisis comparativo entre los datos obtenidos antes y después de la inserción de la ML-Supreme realizando un análisis de la varianza de medida repetidas, ANOVA. Se evaluó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó un análisis comparativo entre los datos obtenidos entre ambos grupos con una T de Student para muestras independientes para las variables cuantitativas, si los parámetros presentaban una distribución normal. En caso de una distribución no normal se realizó el Test de la U de Mann-Whitney.

La  $CE_{50}$  de propofol se determinó calculando la media de la dosis de los puntos medios de los pares independientes de pacientes que hubieran manifestado el cruce desde “movimiento” o fallo de inserción a “no movimiento” o éxito de la inserción. La comparación entre la  $CE_{50}$  de propofol entre los dos grupo se analizó mediante una T de Student para muestras independientes.

Para determinar la  $CE_{50}$  y  $CE_{95}$  de propofol vs. propofol-remifentanilo necesaria para insertar la ML-Supreme en relación a la presencia de “no movimiento” se realizó un análisis mediante curva de regresión logística.

Se consideró significativo el valor de  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS, 20 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 2.6. Limitaciones

En nuestro estudio, el incremento o decremento de propofol fue en el rango de 0,5 µg/ml. El empleo de una dosis menor, nos hubiera permitido obtener datos con una mayor precisión<sup>8,78,88</sup>. Sin embargo, la dosis de 0,5 µg/ml es el incremento/decremento utilizado más habitualmente en los estudios que evalúan CE<sub>50</sub> de propofol requerida para la inserción de diferentes DSG. Además ofrece la ventaja de poder comparar los resultados obtenidos por nosotros con los de otros investigadores. Otra desventaja si hubiéramos utilizado un nivel de incremento/decremento menores que se hubiera precisado un tamaño muestral mayor, con la necesidad de incluir más pacientes en el estudio.

Si bien nuestros resultados muestran una gran variabilidad interindividual (Fig. 38), varios aspectos de nuestra investigación avalan la exactitud de los resultados. La dosis inicial de propofol fue similar a la empleada en otros estudios. Esto ha permitido evitar administrar dosis muy alejadas de la CE<sub>50</sub> real, lo cuál nuevamente hubiera requerido un mayor número de pacientes para alcanzar los puntos de cruce. Asimismo, incrementamos los puntos de cruce de los 4 sugeridos por Dixon a 7, para mejorar la exactitud de nuestro trabajo.

En el presente estudio, el tamaño de la ML-Supreme fue seleccionado principalmente en base al sexo del paciente (nº 4 para mujeres y nº 5 para varones) en vez de seguir la sugerencia del fabricante (selección del tamaño en función del peso). Desconocemos si este hecho pudo haber influido en la CE<sub>50</sub> de propofol obtenida en nuestro ensayo clínico. Sin embargo, la selección basada en el sexo del paciente se emplea habitualmente en la investigación y en la práctica clínica con el uso de ML<sup>31,89,90</sup>.

El tiempo que nosotros establecimos para obtener el equilibrio de las concentraciones de propofol fue de 10 minutos. En la práctica clínica habitual no se espera tanto tiempo para insertar la ML. Lo cuál no quiere decir que esto sea lo correcto. Si se inserta el dispositivo antes de haber alcanzado el equilibrio, probablemente las condiciones no sean óptimas. En este sentido se debe destacar que el fallo más importante de conseguir una adecuada PFO con las ML se relaciona con una inadecuada profundidad anestésica. Los errores más comunes son la infra-dosificación; no esperar el tiempo

suficiente, antes de que la concentración cerebral sea la máxima; inserción muy tardía, cuando los niveles han descendido y fallo en la evaluación de que el paciente presenta una adecuada profundidad anestésica. Nuestro objetivo era calcular la  $CE_{50}$  de propofol requerida para insertar la ML-Supreme de acuerdo con la metodología secuencial “up and down”, la cuál precisa un tiempo mínimo para asegurar el equilibrio de propofol.

La  $CE_{95}$  es probablemente más importante que la  $CE_{50}$  dado que esta concentración representa los requerimientos anestésicos en la práctica clínica. Sin embargo, la metodología secuencial “up and down” ha sido diseñada para determinar  $CE_{50}$ . La  $CE_{95}$  puede estimarse por extrapolación mediante el análisis de regresión logística. Por otra parte, los estudios clave que ha evaluado la concentración efecto de los anestésicos para la inserción de dispositivos de VA han utilizado la  $CE_{50}$ , lo cuál nos ha permitido comparar nuestros resultados.

Finalmente, debemos señalar que la buena respuesta hemodinámica observada en nuestro estudio, sólo es aplicable a pacientes sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 60 años. Los datos no pueden ser extrapolados a pacientes con mayor comorbilidad y estado ASA III-IV, que pueden presentar efectos adversos que no han sido constatados en nuestro estudio.

## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

Un total de sesenta y cinco pacientes fueron valorados para su participación en el estudio, de los cuales 7 fueron excluidos por no cumplirse los criterios de inclusión (cuatro pacientes por presentar en la exploración un test de Mallampati > 2; dos paciente por presentar antecedentes de hiperreactividad bronquial y otros dos pacientes por estar diagnosticados de un síndrome de apnea obstructiva del sueño), (Figura 27). Finalmente 58 pacientes fueron aleatorizados en los dos grupos de estudio: propofol-salino y propofol-remifentanilo.

No hubo diferencias significativas en las variables demográficas ni en el tipo de cirugía al que fueron sometidos los pacientes entre ambos grupos (tabla 5).

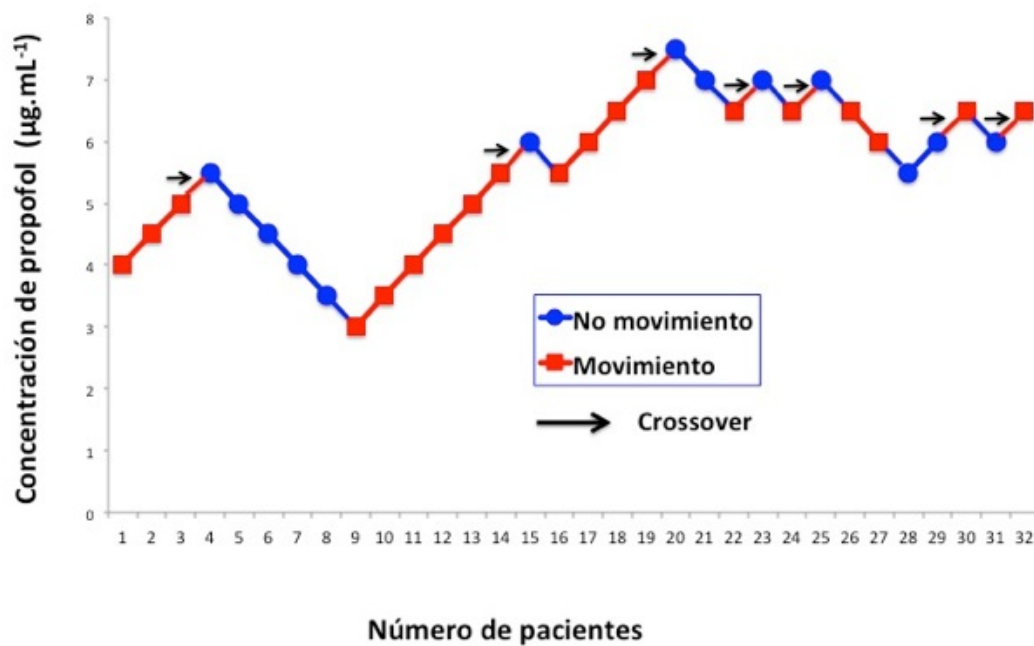
**Tabla 5.** Datos demográficos de los pacientes y procedimientos quirúrgicos realizados.

	<b>Propofol-salino</b>	<b>Propofol-remifentanilo</b>
<b>Pacientes (n)</b>	32	26
<b>Edad (años)</b>	44 (9)	45 (12)
<b>Mujer/ hombre</b>	18 /14	14 /12
<b>Peso (kg)</b>	78 (13)	77 (14)
<b>Estatura (cm)</b>	169 (10)	168 (10)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 (4)	27 (3)
<b>Mallampati</b>		
<b>I</b>	19	17
<b>II</b>	13	9
<b>ASA I / ASA II</b>	23/9	15 /11
<b>Procedimiento quirúrgico</b>		
<b>C. Vascular (varices)</b>	22	21
<b>C. Ortopédica</b>	5	5
<b>C. General</b>	5	0

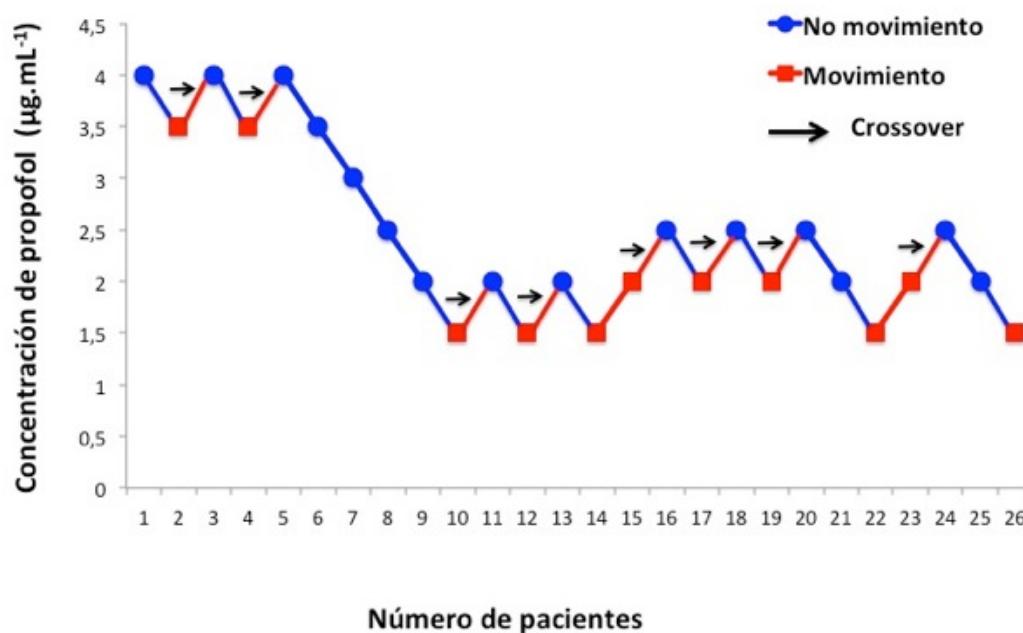
Los valores se expresan como media (desviación estándar) o en número.

ASA: clasificación del riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiologists; IMC (índice de masa corporal).

Los valores individuales de cada paciente de la relación dosis-respuesta del grupo propofol-salino obtenidos mediante la metodología secuencial “up and down” de Dixon se muestran en la figura 36 y los correspondientes al grupo propofol-remifentanilo en la figura 37.



**Figura 36.** Respuesta de los pacientes del grupo propofol-salino a la inserción de la ML-Supreme. Las flechas indican el punto medio “crossover” de la concentración efecto de todos los pares independientes de pacientes que pasaron de una inserción fallida (movimiento) a una inserción exitosa (no movimiento).

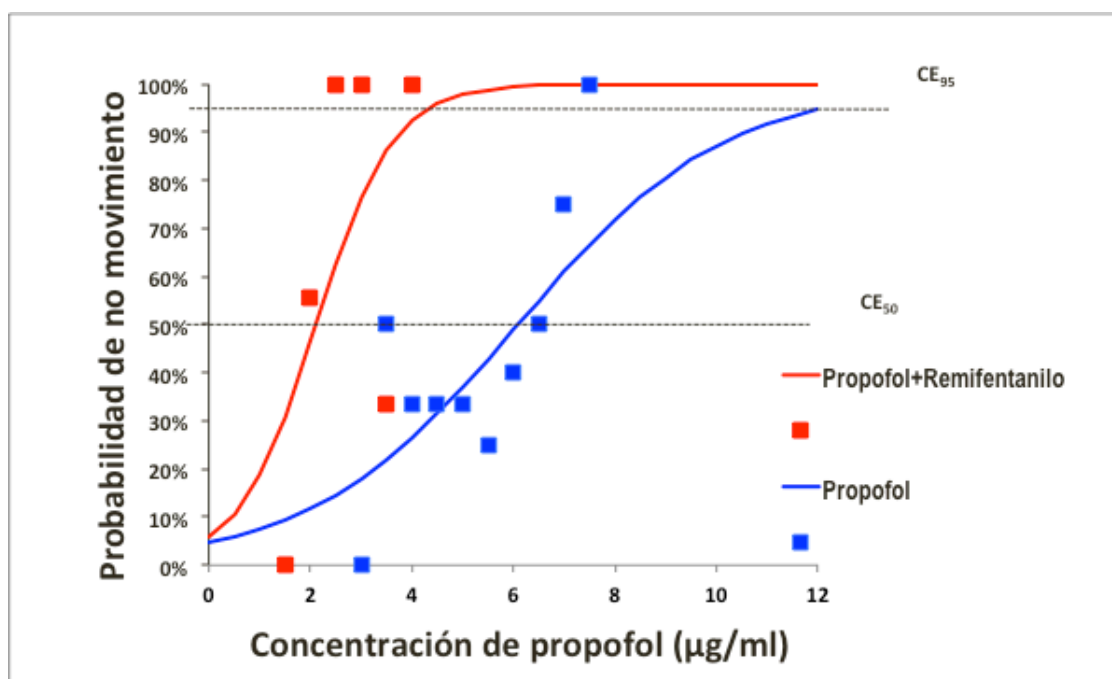


**Figura 37.** Respuesta de los pacientes del grupo propofol-remifentanilo a la inserción de la ML-Supreme. Las flechas indican el punto medio “crossover” de la concentración efecto de todos los pares independientes de pacientes que pasaron de una inserción fallida (movimiento) a una inserción exitosa (no movimiento).

Como puede observarse en las figuras presentadas, en el grupo de propofol-salino se muestran los 7 puntos de cruce requeridos según el cálculo predeterminado del tamaño muestral. Sin embargo, en el grupo propofol-remifentanilo se muestran 8 puntos de cruce. Esto fue debido a que en este grupo se alcanzaron los 7 puntos de cruce antes que en el grupo de propofol-salino, y para mantener la aleatorización de los pacientes en cada grupo, se continuó incluyendo a los mismos en el grupo correspondiente siguiendo la secuencia de aleatorización.

En el grupo propofol-salino la  $CE_{50}$  de propofol requerida para la inserción de la ML-Supreme fue de  $6,32 \pm 0,67 \mu\text{g/ml}$  (95% IC, 5,69–6,94  $\mu\text{g/ml}$ ). En el grupo propofol-remifentanilo la  $CE_{50}$  de propofol requerida para la inserción de la ML-Supreme fue  $2,50 \pm 0,80 \mu\text{g/ml}$  (95% IC, 1,82–3,17  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0,0001$ ). Con el objetivo de calcular la  $CE_{95}$ , se realizó un análisis de regresión logística relacionando la concentración de propofol con la probabilidad de no

movimiento. Tal y como se muestra en la figura 38, se obtuvo la  $CE_{50}$  y la  $CE_{95}$  de propofol necesaria para insertar la ML-Supreme en cada grupo. En el grupo propofol-salino la  $CE_{50}$  fue 6,09 (95% IC, 4,41–8,42  $\mu\text{g/ml}$ ) y la  $CE_{95}$  12,09 (95% IC, 4,73–30,9  $\mu\text{g/ml}$ ). En el grupo propofol-remifentanilo la  $CE_{50}$  fue 2,11 (95% IC, 1,19–3,72  $\mu\text{g/ml}$ ) y la  $CE_{95}$  4,33 (95% IC, 1,37–13,6  $\mu\text{g/ml}$ ).



**Figura 38.**  $CE_{50}$  y  $CE_{95}$  en los grupos propofol salino (en azul) y propofol remifentanilo (en rojo) calculadas mediante análisis de regresión logística.

En la tabla 6 se muestran los valores estimados del modelo de regresión logística.

**Tabla 6.** Valores estimados de los coeficientes Logit (modelo de probabilidad lineal)

	<b>Propofol-salino</b>	<b>Propofol-remifentanilo</b>
CE <sub>50</sub> ML-Supreme (IC 95%)	6,09 (4,41–8,42 µg/ml)	2,11 (1,19–3,72 µg/ml)
CE <sub>95</sub> ML-Supreme (IC 95%)	12,09 (4,73–30,9 µg/ml)	4,33 (1,37–13,6 µg/ml)
B0	-2,992	-2,794
B1	0,491	1,326
Valor de P	0,946	0,010
Bondad de ajuste Chi cuadrado	2,81	13,24

IC: intervalo de confianza del 95%.

$$p/(1-p) = B_0 + B_1x$$

B0 = intersección; B1 = pendiente; X = dosis de propofol (µg/ml).

En siete pacientes (tres en el grupo propofol-salino y cuatro en el grupo propofol-remifentanilo), se intercambi6 la ML-Supreme por una ML-ProSeal debido a problemas ventilatorios. Los siete pacientes presentaron movimiento tras la inserci6n de la mascarilla.

No hubo diferencias entre ambos grupos en los valores de BIS ni en los valores hemodin6micos basales (tablas 7 y 8).

**Tabla 7.** Valores del índice Bispectral a lo largo del estudio en ambos grupos.

Los valores se expresan como media (DE).

\* $p < 0.05$ ; diferencias significativas con respecto al valor basal ( diferencia intra-

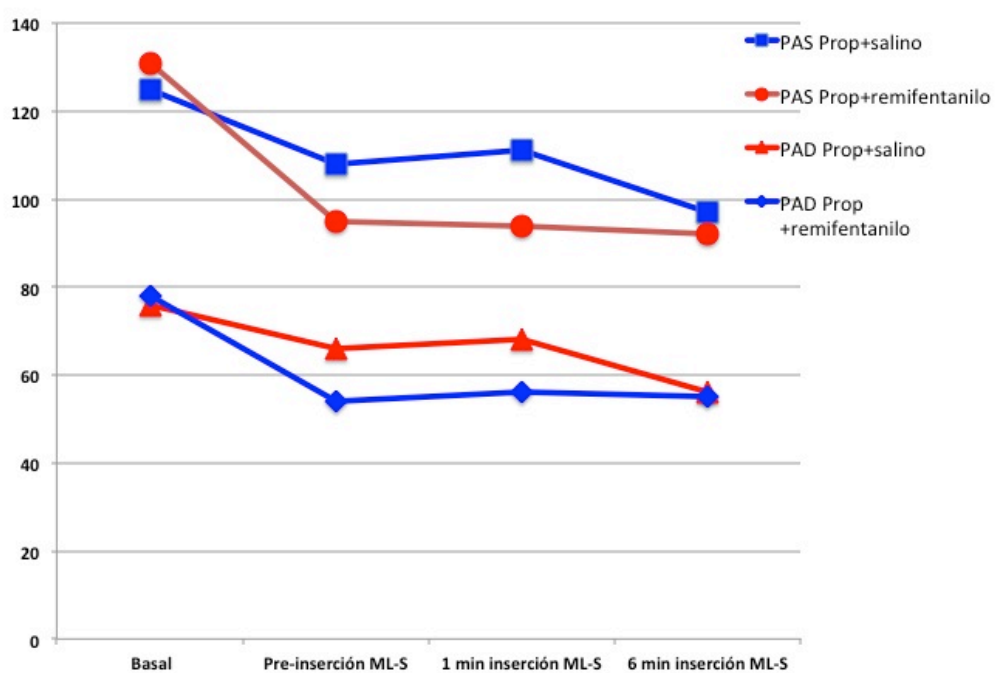
Variable		Propofol-salino (n=32) [Media y porcentaje de diferencia con respecto al valor basal]	Propofol-remifentanilo (n=26) [Media y porcentaje de diferencia con respecto al valor basal]
BIS	Basal	96 (3)	97(2)
	Antes de la inserción de la ML-Supreme *†	36 (12) [63%]	53 (14) [45%]
	Al 1er minuto tras la inserción de la ML- Supreme *†	37 (15) [64%]	51 (15) [47%]
	A los 6 minutos tras la inserción de la ML-Supreme *†	28 (9) [71%]	42 (16) [57%]

grupo)

† $p < 0.05$ ; diferencias significativas entre el grupo propofol + salino y propofol + remifentanilo. Test de ANOVA de medidas repetidas.

Los valores de BIS disminuyeron con respecto a los basales en ambos grupos, si bien fueron estadísticamente menores en el grupo propofol-salino que el grupo propofol-remifentanilo (Tabla 7). Ninguno de los pacientes tuvo recuerdo intraoperatorio tras la anestesia.

Los valores de la presión arterial sistólica y diastólica disminuyeron a lo largo del período de estudio en ambos grupos. Antes de insertar la mascarilla y un minuto después, la presión arterial sistólica y diastólica descendió más en el grupo propofol-remifentanilo que el grupo propofol-salino. Sin embargo, a los 6 minutos de la inserción de la mascarilla, no había diferencias significativas en la presión arterial sistólica ni diastólica entre ambos grupos (Figura 39 y tabla 8).



**Figura 39.** Evolución de la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo del estudio en ambos grupos. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.



**Tabla 8.** Valores de la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo del estudio en ambos grupos.

Variable		Propofol + salino (n=32) [Media y porcentaje de diferencia con respecto al valor basal]	Propofol + remifentanilo (n=26) [Media y porcentaje de diferencia con respecto al valor basal]
<b>Presión arterial sistólica</b>	Basal	125 (15)	131 (15)
	Antes de la inserción de la ML- Supreme *†	108 (13) [14%]	95 (15) [27%]
	Al 1er minuto tras la inserción de la ML-Supreme *†	111 (17) [11%]	94 (15) [27%]
	A los 6 minutos tras la inserción de la ML-Supreme *	97 (14) [23%]	92 (11) [29%]
<b>Presión arterial diastólica</b>	Basal	76 (10)	78 (12)
	Antes de la inserción de la ML- Supreme *†	66 (11) [12%]	54 (12) [29%]
	Al 1er minuto tras la inserción de la ML-Supreme *†	68 (11) [12%]	56 (12) [29%]
	A los 6 minutos tras la inserción de la ML-Supreme*	56 (11) [26%]	55 (9) [28%]

Los valores se expresan como media (DE).

\* $p < 0.05$ ; diferencias significativas con respecto al valor basal (diferencia intra-grupo)

† $p < 0.05$ ; diferencias significativas entre el grupo propofol-salino y propofol-remifentanilo. Test de ANOVA de medidas repetidas.

La frecuencia cardiaca disminuyó significativamente desde los valores basales en ambos grupos, sin embargo permaneció significativamente más baja en el grupo propofol-remifentanilo que en el grupo propofol-salino a lo largo de todo el período de estudio (Tabla 9 y figura 40).

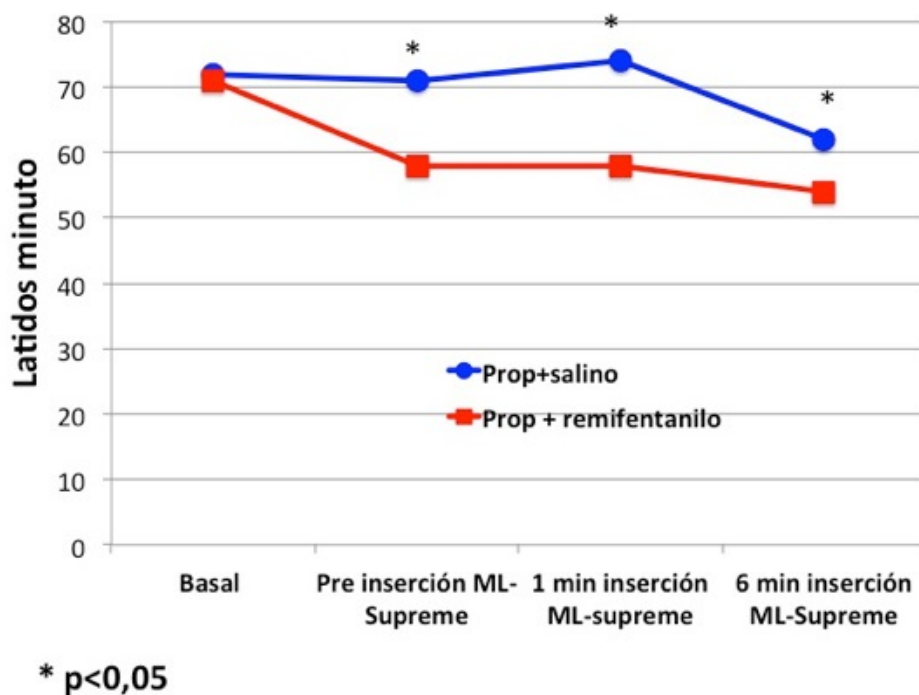
**Tabla 9.** Valores de la frecuencia cardiaca a lo largo del estudio en ambos grupos.

Variable		Propofol + salino (n=32) [Media y porcentaje de diferencia con respecto al valor basal]	Propofol + remifentanilo (n=26) [Media y porcentaje de diferencia con respecto al valor basal]
Frecuencia cardiaca	Basal	72 (18)	71(10)
	Antes de la inserción de la ML- Supreme *†	71 (8) [0.01%]	58 (9) [18%]
	Al 1er minuto tras la inserción de la ML-Supreme *†	74 (12) [0,03%]	58 (10) [18%]
	A los 6 minutos tras la inserción de la ML-Supreme *†	62 (10) [14%]	54 (8) [24%]

Los valores se expresan como media (DE).

\* $p < 0.05$ ; diferencias significativas con respecto al valor basal (diferencia intra-grupo)

† $p < 0.05$ ; diferencias significativas entre el grupo propofol-salino y propofol-remifentanilo. Test de ANOVA de medidas repetidas.



**Figura 40.** Evolución de la frecuencia cardiaca a lo largo del estudio en ambos grupos.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el número de pacientes que requirió la administración de vasopresores o atropina (3 pacientes en cada grupo).

Al evaluar el grado de relajación muscular según la clasificación de Muzi no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 10).

**Tabla 10.** Valoración del grado de relajación mandibular según la escala de Muzi.

	<b>Propofol-salino n=32</b>	<b>Propofol-remifentanilo n=26</b>
<b>Totalmente relajada</b>	22	13
<b>Resistencia moderada</b>	4	4
<b>Resistencia pero puede abrirse la boca</b>	2	3
<b>Resistencia que requiere propofol</b>	4	6

En dos pacientes, ambos del grupo propofol-remifentanilo, se produjo desaturación ( $SpO_2 < 90\%$ ) durante la inducción anestésica y la inserción de la ML-Supreme.

La PFO fue superior en el grupo propofol-remifentanilo, con una media de 26 (6) cm H<sub>2</sub>O, que en el grupo propofol-salino, 22 (3) cm H<sub>2</sub>O. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la visión fibroscópica evaluada tras la inserción de la ML-Supreme (Tabla 11).

**Tabla 11.** Presión de fuga orofaríngea y valoración fibroscópica de la posición de las cuerdas vocales y glotis evaluado a través del tubo aéreo de ventilación de la ML-Supreme.

	<b>Propofol-salino (n=32)</b>	<b>Propofol-remifentanilo (n=26)</b>
<b>Presión de fuga orofaríngea</b> (cm H <sub>2</sub> O)	22 (3) [21-23]	26 (6) [23-29]*
<b>Posición fibroscópica</b> 4/3/2/1 n (%)	11(39)/1(4)/4(14)/12(43)	6(26)/3(13)/8(35)/6(26)

Los valores se expresan como media (desviación estándar) [intervalo de confianza al 95%] o porcentaje.

La posición fibroscópica fue valorada en 28 pacientes en el grupo propofol-salino y en 23 pacientes del grupo propofol-remifentanilo.

1 = no se ven las cuerdas vocales; 2 = se ven las cuerdas vocales y la parte anterior de la epiglotis; 3 = se ven las cuerdas vocales y la parte posterior de la epiglotis; 4 = solo se ven las cuerdas vocales.

\* $p < 0,05$  mediante t de Student para datos no pareados.

## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio ha sido que la asociación de remifentanilo en dosis de 5 ng/ml, ha disminuido en un 60% los requerimientos de propofol necesarios para la inserción de la ML-Supreme, en pacientes adultos y sin la utilización de bloqueantes neuromusculares.

Utilizando la metodología modificada de “up and down” de Dixon y realizando un análisis de regresión logística hemos determinado que la dosis  $CE_{50}$  de propofol para la inserción adecuada de la ML-Supreme es de 6,09 (95% IC, 4,41-8,42  $\mu\text{g/ml}$ ) y que la dosis  $CE_{95}$  es de 12,09 (95% IC, 4,73-30,9  $\mu\text{g/ml}$ ); la combinación de remifentanilo ha modificado estos valores obteniendo que la  $CE_{50}$  de propofol es de 2,11 (95% IC, 1,19-3,72  $\mu\text{g/ml}$ ) y la dosis  $CE_{95}$  de propofol es de 4,33 (95% IC, 1,37-13,6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Otros estudios han evaluado mediante una metodología similar a la nuestra, la CE óptima de propofol para la inserción de diversos DSG. En general, la mayoría de los estudios han evaluado las necesidades de diferentes agentes anestésicos para la inserción de la ML-Clásica, y muchos de ellos han estudiado la  $CE_{50}$  de propofol necesaria para la inserción de esta mascarilla en comparación con otros DSG<sup>90</sup>. Esto refleja sin lugar a dudas que la ML-Clásica fue el primer modelo de ML diseñado que se introdujo en la práctica clínica. Así los estudios iniciales se han centrado en evaluar de forma minuciosa todos los aspectos anestésicos relevantes que conciernen a esta mascarilla, para su mejor uso en la práctica clínica diaria. En estos estudios, la  $CE_{50}$  de propofol necesaria para la inserción de la ML-Clásica varía desde 3,14 a 7,3  $\mu\text{g/ml}$ <sup>8,78,88</sup>. Este amplio rango se debe tanto a diferencias en el diseño de los estudios como a la premedicación empleada, agentes coinductores o a la aplicación de criterios diferentes a la hora de evaluar el éxito de la inserción.

### **Necesidades de propofol para la inserción de la ML-Clásica y comparación con nuestros resultados en la inserción de la ML-Supreme**

Taylor y Kenny, fueron los primeros autores que estudiaron mediante la aplicación del sistema TCI la concentración de propofol necesaria para

insertar con éxito la ML-Clásica<sup>91</sup>. Los investigadores analizaron las condiciones de 4 concentraciones plasmáticas de propofol de 5, 6, 7 y 8 µg/ml en 60 pacientes ASA I y II premedicados con 20-30 mg de temazepam una hora antes de la inducción anestésica. La inserción de la mascarilla se intentaba cada 30 segundos después de la pérdida del contacto verbal del paciente. Los resultados mostraron que en un 30% de los pacientes que recibieron la dosis menor (5 µg/ml) de propofol, no se pudo insertar la mascarilla incluso transcurridos 3 minutos, que era el tiempo máximo que establecieron en su protocolo. Sin embargo, las dosis más elevadas de 7 µg/ml permitieron la inserción en el 100% de los pacientes a los 3 minutos y con la dosis de 8 µg/ml se consiguió a los 90 segundos en todos los pacientes. En nuestro trabajo, la concentración efecto de propofol requerida para insertar la ML-Supreme en el 50% de los pacientes fue de 6,32 µg/ml, mostrando cifras proporcionalmente superiores a los datos del estudio previo. Considerando la metodología empleada por nuestro grupo, mediante el uso de CE en lugar de Cp y con un tiempo de 10 minutos para llegar al equilibrio, deberíamos haber precisado una dosis inferior de propofol, aunque probablemente las diferencias pueden deberse a que son ML diferentes con desiguales necesidades anestésicas.

Baik y colaboradores evaluaron las condiciones de inserción de la ML-Clásica en 44 pacientes sanos, divididos en dos grupos en función de la dosis de propofol administrada<sup>92</sup>. Un grupo recibió una dosis de propofol mediante sistema de TCI para alcanzar una Cp de 6 µg/ml y en el otro grupo la Cp fue de 8 µg/ml. Todos los pacientes fueron premedicados con midazolam en dosis de 0,04 mg/kg y a los tres minutos se administraba el propofol. La inserción de la ML-Clásica se realizaba cuando la CE de propofol alcanzaba 2,5 µg/ml. La inducción con Cp de 8 µg/ml, en comparación con la inducción con Cp 6 µg/ml permitió insertar antes la mascarilla pero no mejoró las condiciones de inserción dado que la CE con la que se insertó la mascarilla fue siempre la misma, de 2,5 µg/ml. Así mismo los autores tuvieron una incidencia de fallo de inserción de la mascarilla del 22,7% en el grupo que recibió 6 µg/ml y del 13,6% en el grupo que recibió 8 µg/ml. Destacar que a diferencia del modelo de estudio realizado por nosotros, estos autores realizaban la inserción en un



tiempo medio de 140 y 102 segundos en el grupo de dosis menor y mayor respectivamente, claramente muy inferior a los 10 minutos requeridos en nuestro protocolo. En este estudio el descenso de la presión arterial fue mayor en el grupo con Cp más elevada. Esto confirma los hallazgos de otros autores que muestran que la concentración de propofol que es clínicamente relevante, es la CE. En nuestro estudio, en ausencia de remifentanilo, la CE de propofol requerida para insertar la ML-Supreme en el 50% de los pacientes fue 6,32 µg/ml, en el rango de los estudios realizados para ML-Clásica.

Kodaka y colaboradores, en el año 2002 evaluaron en 46 mujeres sanas no premedicadas, el efecto de la adición de óxido nitroso al propofol en los requerimientos de este anestésico necesarios para insertar la ML-Clásica. La coadministración de 60% de óxido nitroso junto al propofol hizo que disminuyeran los requerimientos desde 3,24 a 1,93 µg/ml<sup>78</sup>.

Desde hace tiempo es conocido que la lidocaína intravenosa disminuye la tos durante la IT de forma dosis dependiente<sup>93</sup>. Baik y colaboradores estudiaron el efecto de la administración de 1,5 mg/kg de lidocaína sobre las condiciones de inserción de la ML-Clásica bajo una CE de propofol de 2,5 µg/ml. No hubo diferencias en la respuesta hemodinámica pero sí en las condiciones de inserción. La incidencia de tos (5 vs. 22,5%), reflejo nauseoso (25 vs. 55%) y laringoespasma (2,5 vs. 17,5 %) fue significativamente menor en el grupo que había recibido lidocaína<sup>94</sup>.

Gill y colaboradores estudiaron el efecto de la asociación de midazolam y/o lidocaína a fentanilo en la inducción con propofol para la inserción de la ML-Clásica<sup>95</sup>. Aleatorizaron a 142 pacientes en 4 grupos: grupo 1 (lidocaína 1mg/kg + fentanilo 1 µg/kg + más salino), grupo 2 (midazolam 0,04 mg/kg más fentanilo 1 µg/kg + salino), grupo 3 (lidocaína 1,5 mg/kg y midazolam 0,04 mg/kg+ fentanilo 1 µg/kg) y grupo 4 (fentanilo 1 µg/kg + salino). Tras la administración de esta premedicación se infundió propofol a una velocidad de de 3,3 ml/min hasta que el paciente no respondía a la llamada, y entonces se suspendía la administración de propofol y a los 30 segundos se insertaba la mascarilla. Los requerimientos de propofol para la inserción de la ML-Clásica fueron de 1,63 mg/kg en el grupo 1; de 1,16 mg/kg en el grupo 2; de 1,01

mg/kg en el grupo 3 y de 1,9 mg/kg en el grupo 4, diferencias estadísticamente significativas. Es decir, si bien tanto la lidocaína como el midazolam disminuyeron los requerimientos de propofol, el efecto fue más marcado con midazolam. En nuestro estudio administramos 1 mg de midazolam a todos los pacientes, una dosis muy inferior a la administrada por Gill y colaboradores. Además no empleamos lidocaína, que como se ha mostrado previamente mejora las condiciones de la inserción de la ML y los efectos adversos respiratorios. Sin embargo, utilizamos una técnica mediante TCI y no registramos la cantidad total de propofol administrada al paciente, de tal manera que aunque suponemos que nuestras dosis fueron superiores, no tenemos datos objetivos que lo demuestren. Al igual que hemos referido previamente no podemos descartar la posibilidad de que las diferencias estructurales de la ML-Clásica y la ML-Supreme se traduzcan en la aplicación de diferentes presiones sobre la orofaringe y por tanto en requerimientos anestésicos distintos.

### **Remifentanilo asociado a propofol en la inserción de dispositivos supraglóticos y comparación con su efecto en la inserción de la ML-Supreme**

El efecto de los opiáceos en la disminución de los requerimientos de los anestésicos generales, ha sido constatado en diversos estudios. Bouillon y colaboradores evaluaron en 20 voluntarios sanos las interacciones farmacodinámicas de diferentes combinaciones fijas de remifentanilo y propofol respectivamente administradas mediante sistema de TCI<sup>96</sup>. Los autores comprobaron que la asociación de remifentanilo disminuía con un efecto de sinergismo, la dosis de propofol que se precisaba para diferentes objetivos farmacodinámicos como la respuesta a la llamada, movimientos de sacudida al paciente y la realización de una laringoscopia. En cuanto a sus efectos en otros parámetros, el remifentanilo incrementaba de forma aditiva la acción del propofol en el BIS y en la electroencefalografía. Este mismo estudio corroboró el hecho conocido de que el remifentanilo no tiene propiedades hipnóticas en ninguna de las concentraciones clínicamente relevantes.

Los opioides se han empleado ampliamente como coadyuvantes para disminuir los requerimientos de propofol para insertar diversos DSG. El remifentanilo es un potente opioide que ofrece grandes ventajas: un inicio de acción más rápido (tiempo para alcanzar el equilibrio sangre-cerebro de 1 minuto), una finalización de su acción predecible y ausencia de depresión respiratoria prolongada (elevado aclaramiento y vida media de eliminación menor de 10 minutos)<sup>83,97</sup>.

Lee y colaboradores compararon la asociación de una dosis de 0,25 µg/kg o de 0,5 µg/kg de remifentanilo a 2,5 mg/kg de propofol para la inserción de la ML-Clásica<sup>74</sup>. El grupo control recibió propofol y salino. Los autores evaluaron las condiciones de inserción en 120 pacientes sanos ASA I y II a los que no se administró premedicación, aunque recibieron una dosis de 20 mg de lidocaína para disminuir el dolor asociado con la inyección de propofol. Las condiciones de inserción fueron excelentes en el 82,5% y 85% de los pacientes que recibieron la dosis de 0,25 µg/kg o de 0,5 µg/kg de remifentanilo respectivamente, vs. el 32,5% del grupo control. El 35% de los pacientes del grupo control requirieron una dosis adicional de propofol para insertar la mascarilla comparado con el 15% del grupo que recibió menos dosis de remifentanilo y el 7.5% del grupo que recibió la dosis mayor. La repercusión sobre los parámetros hemodinámicos fue superior en el grupo que recibió 0,5 µg/kg de remifentanilo, pero sin significación clínica. No podemos establecer comparaciones con los datos obtenidos por nuestro grupo, ya que las diferencias metodológicas nos impiden conocer las dosis totales administradas, aunque como puede observarse en las figuras 36 y 37 las dosis de propofol fueron muy inferiores en el grupo que recibió remifentanilo.

Grewal y Samsoon, realizaron un estudio aleatorizado para evaluar la calidad de la inserción de la ML-Clásica, en un grupo de 86 pacientes ASA I y II no premedicados a los que se administró propofol y salino vs. otro grupo en el que se añadió remifentanilo en dosis de 0,3 µg/kg<sup>98</sup>. Los autores comprobaron que hubo una mayor incidencia de fallos en la inserción de la mascarilla en el grupo control que recibió salino, 35% vs. 3% en el grupo de remifentanilo. De igual modo, la relajación mandibular se consiguió en el 86% de los pacientes

que había recibido remifentanilo frente al 49% del grupo control. No registraron diferencias significativas en los efectos adversos respiratorios y hemodinámicos asociados al uso de remifentanilo. En este sentido estos resultados son comparables a los nuestros ya que nosotros no tuvimos diferencias significativas entre los dos grupos en los efectos de desaturación periférica de oxígeno, ni en el número de pacientes que presentaron alteraciones hemodinámicas que requirieran de la administración de vasopresores.

Bouvet y colaboradores recientemente evaluaron la dosis óptima de remifentanilo para insertar la ML-Clásica en el 95% de los pacientes junto a una administración constante de propofol de 2,5 mg/kg<sup>99</sup>. Para ello estudiaron a 68 pacientes divididos en 4 grupos en función de la dosis de remifentanilo administrada: 0,25, 0,5, 1 o 2 µg/kg, seguida en todos los pacientes por una perfusión continua de 0,15 µg/kg/min. Los pacientes recibieron premedicación con alprazolam 0,5 mg e hidroxicina 1 mg/ kg una hora antes de la inducción anestésica. La administración de remifentanilo se hizo en 60 segundos y el propofol se administró simultáneamente en 45 segundos. Los autores realizaron la determinación de la CE<sub>95</sub> de remifentanilo utilizando el modelo de regresión tipo Probit. Este modelo estadístico es ampliamente utilizado junto al modelo de regresión logística en los estudios que determinan la relación dosis respuesta como el que nosotros hemos realizado. Los hallazgos fueron que la CE<sub>95</sub> de remifentanilo para la inserción de la ML-Clásica fue de 1,32 µg/kg. Nuevamente debido a las diferencias metodológicas, ya que nosotros evaluamos las necesidades de propofol y no de remifentanilo, que administramos de forma constante y en sistema de TCI (en lugar de una dosis en bolo seguida de perfusión continua en el estudio mencionado), y la metodología de Dixon de “up and down” (en lugar de cuatro grupos con dosis fija de remifentanilo), es difícil hacer comparaciones entre sus hallazgos y los nuestros. De igual manera ellos evaluaron las necesidades para la inserción de la ML-Clásica y nosotros de la ML-Supreme con lo que las dosis obtenidas pueden ser diferentes por las diferencias entre ambos dispositivos. Sin embargo, hemos de destacar que nosotros no anotamos la dosis final que se administró de cada fármaco ya que nuestro protocolo se estableció con

sistema de TCI, y no se recogió ese dato.

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del remifentanilo lo convierten en un agente ideal para utilizar en sistema de TCI porque mantiene la CE objetivo con un alto grado de precisión y mínimas alteraciones hemodinámicas adversas<sup>97</sup>.

Otros autores han investigado la CE<sub>50</sub> de remifentanilo asociado a una administración de propofol en sistema de TCI constante. Kim y colaboradores estudiaron la CE<sub>50</sub> de remifentanilo requerida para la inserción de la ML-Clásica aplicando la metodología “up and down” de Dixon<sup>100</sup>. Los pacientes no fueron premedicados con midazolam pero se les administró 40 mg de lidocaína manteniendo un compresor en el brazo para disminuir el dolor a la inyección por propofol. A los 5 minutos de iniciar la infusión de propofol en sistema de TCI a 3,5 µg/ml, comenzaron la infusión de remifentanilo en TCI a 5 ng/ml. Los incrementos/decrementos de remifentanilo fueron de 1 ng/ml para los 3 primeros cruces y de 0,5 ng/ml para los 3 siguientes, siguiendo el método secuencial modificado de “up and down” de Dixon. La CE<sub>50</sub> de remifentanilo obtenida fue 3,04 ng/ml. Estos valores resultan similares a los que hemos obtenido en nuestro estudio, si bien nosotros administramos dosis mayores de remifentanilo (5 ng/ml), lo cuál explicaría que nuestra CE<sub>50</sub> de propofol fuese algo menor (2,5 µg/ml).

Park y colaboradores investigaron los efectos de la administración de 7,5 ng/ml de remifentanilo en las necesidades de propofol para insertar la ML-Clásica o el tubo laríngeo, en niños de 2 a 12 años<sup>101</sup>. Ambos fármacos se infundieron mediante sistema de TCI. La inserción se realizó tras alcanzar el equilibrio entre la Cp y la CE de propofol sin la utilización de relajantes musculares. La co-administración de remifentanilo redujo la CE<sub>50</sub> de propofol requerida para la inserción exitosa de la ML-Clásica de 5,45 a 2,57 µg/ml y de 5,58 a 2,59 µg/ml para el tubo laríngeo. Nosotros hemos observado una disminución similar de la CE<sub>50</sub> de propofol, de 6,32 a 2,50 µg/ml, con una dosis menor de remifentanilo (5 ng/ml). Esta variación podría deberse a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos evaluados entre la población pediátrica y adulta.

Durante nuestro estudio, la respuesta hemodinámica fue similar en ambos grupos, a excepción de la frecuencia cardíaca, que fue menor en el grupo de remifentanilo (Tabla 9). Este efecto, más común con remifentanilo que con otros opioides, ha sido reflejado por otros autores<sup>102</sup>. Así mismo estudios previos han mostrado que el remifentanilo produce una depresión intensa de la función sinusal tanto asociado a propofol como a sevoflurano, lo que justifica la aparición de bradicardias en su uso en la práctica clínica<sup>103-105</sup>.

### **Estudios que evalúan los requerimientos anestésicos en la inserción de otros dispositivos supraglóticos y comparación con la ML-Supreme**

Conforme han ido incorporándose nuevos DSG en la práctica anestésica, han ido apareciendo nuevas investigaciones en los que el objetivo del estudio ha sido evaluar los requerimientos anestésicos para la inserción de estos dispositivos.

Tanaka y Nishikawa compararon los requerimientos de propofol con o sin fentanilo 1 µg/kg para insertar la ML-Clásica o el dispositivo COPA (cuffed oropharyngeal airway) en 65 pacientes ASA I y II<sup>106</sup>. La técnica anestésica consistió en la administración de propofol a los 30 segundos de la infusión de salino o fentanilo, según el grupo asignado. La dosis, de propofol se inició en 2 mg/kg, y la inserción de los dispositivos se realizó a los 60 segundos. Si el paciente respondía con movimiento se administraba una segunda dosis de propofol de 0,5 mg/kg y se reintentaba colocar el dispositivo. La metodología que emplearon fue la de Dixon, con incrementos y decrementos de 0,5 mg/kg. Los autores observaron que los requerimientos de propofol fueron inferiores en el grupo asignado al dispositivo COPA (2,17 mg/kg) en relación a la LMA-Clásica (3,42 mg/kg). La administración de fentanilo, redujo las necesidades de propofol en ambos grupos: COPA (1,50 mg/kg) en relación a la LMA-Clásica (1,42 mg/kg), aunque sin diferencias entre ambos. Los autores proponen que son las diferencias en la profundidad de inserción de ambos dispositivos, siendo la localización del dispositivo COPA en la zona de la base de la lengua y de la hipofaringe con una situación de la cazoleta en una región con mayor complianza en relación a la cazoleta de al ML-Clásica, que se sitúa

en la región supraglótica más estrecha y más firmemente próxima a la glotis. Este estudio además corrobora otro previo realizado por Casati y colaboradores que mostraron mayores requerimientos de propofol administrado en sistema de TCI para la ML-Clásica (6 µg/ml) que para el dispositivo COPA (4 µg/ml)<sup>107</sup>. Si bien antes de estos trabajos muchos autores habían establecido que las necesidades anestésicas para colocar la ML eran inferiores a las del tubo endotraqueal, estos dos estudios probablemente son los iniciales que plantean que incluso entre los diferentes DSG las necesidades anestésicas pueden divergir y no ser todos exactamente iguales.

Kodaka y colaboradores<sup>8</sup>, realizaron un estudio para determinar la CE<sub>50</sub> de propofol y la concentración tele-espiratoria 50 (ET<sub>50</sub>) de sevoflurano necesaria para la inserción de la ML-Clásica en comparación con la ML-ProSeal. El estudio incluyó 76 mujeres sanas ASA I y II, que fueron premedicadas con 2 mg de midazolam, y 1 mg/kg de lidocaína antes de comenzar la inducción con propofol en sistema TCI. La CE de propofol predeterminada se inició en 4 µg/ml, con incrementos-decrementos de 0,5 µg/ml. Los autores insertaron la mascarilla cuando la Cp y la CEOs busco mañana se habían mantenido estables durante al menos 10 minutos. La CE<sub>50</sub> de propofol necesaria para la inserción de la ML-Clásica fue de 3,14 (0,33) µg/ml y de 4,32 (0,67) µg/ml para la ML-ProSeal. Estos resultados muestran cifras inferiores a las encontradas por nosotros, que en el grupo de propofol salino fue de 6,32 µg/ml. Teniendo en cuenta el diseño de la ML-Supreme, hubiera sido esperable que la CE<sub>50</sub> de propofol para su inserción hubiera sido similar a la descrita para la ML-ProSeal. Sin embargo, en un estudio realizado en 2013 en 31 pacientes adultos, Zaballos y colaboradores<sup>39</sup> obtuvieron la concentración ET<sub>50</sub> de sevoflurano para la inserción de la ML-Supreme fue de 3,03%, ligeramente superior a las cifras obtenidas en mismo estudio para insertar la ML-ProSeal, que fue de 2,82%. Esta diferencia pudiera ser atribuida al uso de agentes coinductores que reducen la respuesta a la inserción de la mascarilla (como la utilización de dosis superiores de midazolam y al empleo de lidocaína en el estudio mencionado, frente a la no utilización en nuestro trabajo)<sup>8,94,95</sup>. Los autores sólo utilizaron el número 3 en ambos dispositivos y su estudio solo incluyó a mujeres lo que puede justificar las diferencias con

nuestros datos. Otra posible explicación se refiere a las diferencias estructurales entre ambos dispositivos que pueden ejercer una presión diferente sobre la mucosa, lo que implicaría requerimientos anestésicos distintos. Nosotros no hemos comparado los requerimientos anestésicos de propofol con la misma metodología entre la ML-Supreme y la ML-ProSeal, por tanto no podemos establecer conclusiones firmes en cuanto a los diferentes requerimientos obtenidos por otros autores y los nuestros.

Richebé y colaboradores compararon la  $CE_{50}$  de propofol necesaria para la inserción de la ML-Clásica y el tubo laríngeo<sup>88</sup>. La inducción se realizó con propofol en sistema de TCI con una  $C_p$  inicial de 5  $\mu\text{g/ml}$ , siguiendo la metodología de Dixon. No se administró ningún tipo de premedicación a los pacientes. Los dos dispositivos fueron insertados 5 minutos después de alcanzado el equilibrio entre la  $C_p$  y la  $CE$ . La  $CE_{50}$  de propofol necesaria para la inserción de la ML-Clásica fue de 7,3  $\mu\text{g/ml}$  y para el tubo laríngeo 6,3  $\mu\text{g/ml}$ , mostrando menores requerimientos para este dispositivo, en torno a un 14%. Estos autores en su metodología además de los criterios clásicos de movimiento tras la inserción de los dispositivos, consideraron la repercusión hemodinámica y los efectos en el BIS tras su inserción (así, si se producía un incremento superior al 20% en estos parámetros se consideraba como fallo en la inserción). Esta metodología seguida por los autores justifica que los requerimientos que observaron para la ML-Clásica están en el límite superior a los descritos en otras investigaciones. En este estudio, el 55% de los pacientes eran varones y el tamaño de la mascarilla se eligió de acuerdo a la estatura y a las instrucciones del fabricante. Nuestros datos de requerimientos en el grupo propofol para la inserción de ML-Supreme son muy similares a los requeridos para el tubo laríngeo, aunque nosotros sí administramos midazolam (1 mg), probablemente sin esta premedicación los requerimientos hubieran sido superiores, tal y como se ha demostrado en estudios similares en los que se ha utilizado algún tipo de premedicación.

Burlacu y colaboradores en el 2006, compararon siguiendo la metodología de Dixon las necesidades de propofol para la inserción del tubo laríngeo vs. la ML-Clásica, en este caso mediante administración en bolo y acorde al peso



del paciente<sup>80</sup>. Los pacientes fueron premedicados con alfentanilo en dosis de 5 µg/kg. Estos autores no observaron diferencias significativas en los requerimientos entre ambos dispositivos. Proponen que probablemente la administración de alfentanilo y sus efectos inhibitorios en los reflejos de la VA pudieron enmascarar las diferencias entre ambos. A diferencia del estudio previo estos autores utilizaron como criterios de fallo en la inserción la presencia de movimiento del paciente y no los otros criterios adicionales en el BIS y parámetros hemodinámicos que fueron requeridos en el estudio previo de Richebé y colaboradores<sup>88</sup>.

Handa-Tsutsui y Kodaka estudiaron las diferencias en la CE<sub>50</sub> de propofol administrado en sistema TCI para la inserción en mujeres sanas de la ML-Clásica, la ML-ProSeal y la ML-Fastrach<sup>108</sup>. Los autores hallaron que los requerimientos fueron superiores para la ML-ProSeal (4,9 µg/ml), seguido de la ML-Fastrach (4 µg/ml) y finalmente la ML-Clásica que precisó la dosis más baja (3,2 µg/ml). En este estudio se premedicó con lidocaína 1 mg/kg para evitar el dolor a la inyección de propofol y la inserción se realizó al alcanzar el equilibrio entre la Cp y la CE. Si comparamos con nuestros resultados las dosis de propofol fueron más elevadas para insertar la ML-Supreme. Probablemente las discrepancias pueden deberse al hecho de que las pacientes fueron mujeres en el estudio de Handa-Tsutsui y Kodaka, en lugar de ambos sexos en nuestro estudio o también a las diferencias en la forma y presión ejercida por los dispositivos evaluados.

En 2009, Jeon y colaboradores estudiaron el impacto de cuatro dosis diferentes de remifentanilo administrado en sistema de TCI (1, 2, 3 y 4 ng/ml) asociado a propofol en dosis de 6 µg/ml infundido mediante sistema de TCI, en las condiciones de inserción del dispositivo “Cobra perilaryngeal airway” (CobraPLA)<sup>109</sup>. Los autores comprobaron que la administración de una dosis de remifentanilo de 2 ng/ml proporcionó condiciones excelentes para la inserción del CobraPLA al primer intento, con mínimas alteraciones hemodinámicas y menor tiempo de duración de apnea. Nosotros mantuvimos constante la concentración de remifentanilo (5 ng/ml) y modificamos la de propofol lo cual justifica que en su estudio la dosis óptima de remifentanilo fue

de 2 ng/ml en combinación con propofol en dosis de 6 µg/ml, y en nuestro trabajo la dosis CE<sub>50</sub> de propofol en el grupo de remifentanilo fuera de 2,50 µg/ml. Estos datos corroboran todas las investigaciones previas que muestran las interacciones de sinergismo y de adición mostradas para las diferentes combinaciones de propofol y remifentanilo.

En un estudio posterior, Kim y colaboradores compararon la CE de remifentanilo requerida para la inserción de la SLIPA™ (Streamlined Liner of the Pharynx Airway) y la ML-SoftSeal™ (ML-Clásica desechable) en adultos que recibieron una dosis constante de propofol en sistema de TCI 3,5 µg/ml<sup>79</sup>. Los autores obtuvieron una CE<sub>50</sub> de remifentanilo para el dispositivo SLIPA™ de 0,93 ng/ml y de 1,36 ng/ml para la ML-SoftSeal. La CE<sub>50</sub> de remifentanilo fue menor que la obtenida por Kim y colaboradores para la inserción de la ML-Clásica<sup>100</sup>. Esta discrepancia puede atribuirse a la técnica anestésica: se administraron 0,05 mg/kg de midazolam intramuscular 30 minutos antes de la inducción y 1 mg/kg de lidocaína antes de iniciar la perfusión de propofol, mientras que en el estudio anteriormente mencionado sólo se administraron 40 mg de lidocaína. Llama la atención que las dosis de remifentanilo obtenidas para los dispositivos SLIPA™ y la ML-SoftSeal son muy inferiores a las mostradas en otros estudios, considerando además que los autores insertaron los dispositivos 6 minutos después del inicio de la perfusión de los agentes anestésicos. Esto hubiera en todo caso justificado unos requerimientos superiores. En comparación con nuestros resultados, nosotros utilizamos una dosis superior de remifentanilo, lo que explica que la concentración de propofol en nuestro estudio fue inferior de 2,5 µg/ml en lugar de 3,5 µg/ml utilizada para la inserción del dispositivo SLIPA™ y la ML-SoftSeal™.

Como resumen de todos los hallazgos observados acerca de las necesidades de propofol y la inserción de diferentes DSG podemos establecer que los requerimientos no son idénticos para todos los dispositivos. La situación actual en nuestro medio sugiere que se están incrementando los procedimientos en cirugía ambulatoria y sin lugar a dudas en este contexto la utilización de diferentes ML y DSG está aumentando. Así mismo fármacos

como el propofol y el remifentanilo son ampliamente utilizados en la cirugía ambulatoria por sus ventajas en los parámetros de recuperación que facilitan la recuperación y el alta domiciliaria del paciente. El conocimiento de los diferentes requerimientos anestésicos para la adecuada inserción de los dispositivos disponibles facilitara sin lugar a dudas la práctica clínica del anesthesiólogo.

Un hallazgo sumamente interesante de nuestro estudio fue la obtención de una mayor PFO (hasta un 18% superior) en el grupo propofol-remifentanilo (26 (6) cm H<sub>2</sub>O) en comparación con el grupo propofol-salino (22 (3) cm H<sub>2</sub>O). La profundidad anestésica, el grado de relajación, el volumen y la presión en el interior del manguito de la ML son todos ellos factores que afectan el sellado del tracto respiratorio por parte de los DSG<sup>16</sup>. Sin embargo, la presión dentro del manguito fue idéntica en todos los pacientes y los valores de BIS fueron menores en el grupo propofol-salino que en el grupo propofol-remifentanilo (Tabla 7). Aunque conceptualmente, la profundidad anestésica podría influir en el sellado de los dispositivos, hasta la fecha no hay estudios que hayan evaluado los efectos de la técnica anestésica en la PFO. Las diferencias significativas que hemos obtenido en nuestro ensayo clínico, en la PFO entre los dos grupos, sugiere que la combinación de propofol y remifentanilo produce una mayor supresión de los reflejos faríngeos y posiblemente del tono de los músculos laríngeos, permitiendo así un mejor sellado en el grupo propofol-remifentanilo.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

En el presente ensayo clínico hemos determinado la  $CE_{50}$  de propofol necesaria para la inserción de la ML-Supreme con y sin asociación de remifentanilo, aplicando la metodología secuencial “up and down” de Dixon. Con nuestro protocolo de estudio y metodología empleada hemos obtenido unos resultados que podemos elevar a conclusiones y que pasamos a enumerar.

### Primera

- La  $CE_{50}$  de propofol necesaria para la inserción de la ML-Supreme fue de 6,32  $\mu\text{g/ml}$  (95% IC, 5,69-6,94  $\mu\text{g/ml}$ ) y con la asociación de remifentanilo de 2,5  $\mu\text{g/ml}$  (95% IC, 1,8-3,1  $\mu\text{g/ml}$ ).

### Segunda

- Los requerimientos de propofol para la adecuada inserción de la ML-Supreme han disminuido en un 60% cuando se asocia con una concentración efecto de remifentanilo de 5 ng/ml.

### Tercera

- La respuesta hemodinámica fue más intensa en el grupo de propofol remifentanilo que el grupo propofol-salino. Sin embargo, a los 6 minutos de la inserción de la ML-Supreme, no había diferencias significativas en la presión arterial entre ambos grupos.

### Cuarta

- La frecuencia cardíaca disminuyó significativamente desde valores basales en ambos grupos y permaneció significativamente más baja en el grupo propofol-remifentanilo que en el grupo propofol-salino a lo largo de todo el período de estudio.

### Quinta

- Los valores de BIS fueron estadísticamente menores en el grupo propofol-salino que el grupo propofol-remifentanilo. Si bien ninguno de los pacientes tuvo recuerdo introoperatorio tras la anestesia.

#### Sexta

- La presión de fuga orofaríngea fue superior en el grupo propofol-remifentanilo, 26 (6) cm H<sub>2</sub>O, que en el grupo propofol-salino, 22 (3) cm H<sub>2</sub>O.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Verghese C, Brimacombe JR. Survey of laryngeal mask airway usage in 11,910 patients: safety and efficacy for conventional and nonconventional usage. *Anesth Analg* 1996; 82: 129-33.
2. Viñoles J, García-Aguado R, Soliveres J. Encuesta sobre la utilización de la mascara laríngea en CMA y en corta estancia. *Cir May Ambul* 2003; 8 (Supl 1): 15-21.
3. Akbar AN, Muzi M, Lopatka CW, Ebert TJ. Neurocirculatory responses to intubation with either an endotracheal tube or laryngeal mask airway in humans. *J Clin Anesth* 1996; 8: 194-197.
4. Wilkins CJ, Cramp Pgw, Staples J, Stevens WC. Less anesthetic required to tolerate a laryngeal mask airway than an endotracheal tube. *Anesth Analg* 1992; 75: 794-7.
5. Brimacombe JR, Berry A. The incidence of aspiration associated with the laryngeal mask airway: a meta-analysis of published literature. *J Clin Anesth* 1995; 7: 297-305.
6. Ng A, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg* 2001; 93: 494-513.
7. Olsson GL, Hallen B, Hambræus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185 358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 84-92.
8. Kodaka M, Okamoto Y, Koyama K, Miyao H. Predicted values of propofol EC<sub>50</sub> and sevoflurane concentration for insertion of laryngeal mask Classic™ and ProSeal™. *Br J Anaesth* 2004; 92: 242-5.
9. Gómez-Arnau JI, Bartolomé A, García del Valle S, González A. Mortalidad y morbilidad. Riesgo en Anestesia. *Rev Esp Anesthesiol* 2011; 58: S3-S9.
10. Australian and New Zealand College of Anaesthetists. Safety of Anaesthesia. A review of anaesthesia-related mortality reporting in Australia and New Zealand 2003-2005. 2009.
11. Cooper JB, Newbower RS, Long CD. Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors. *Anesthesiology* 1978; 49: 3999-404.
12. To Err is Human: Building a Safer Health System. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, Editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.



13. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 592-7.
14. I awaken to Glory. Essays celebrating the sesquicentennial of the discovery of Anesthesia by Horace Well. Wolfe RJ, Menczer LF. Publicado por Boston medical Library. 1994.
15. Cros AM. Contrôle des voies aériennes en anesthésiologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-190-A-10, 2009.
16. Brimacombe JR. Laryngeal mask anesthesia. Principles and practice. 2<sup>nd</sup> Edition. 2005. Saunders.
17. Haridas RP. The Hewitt airway – the first known artificial oral “airway” 101 years since its description. *Anaesthesia* 2009; 64 (4): 435-8.
18. Primrose WB. The “recovery principle” in gas-oxygen anaesthesia. A closed system. *Br Med J* 1934; 1 (3819): 478-80.
19. Leech BC. The Pharyngeal Bulb Gasway: a new aid in cyclopropane anesthesia. *Anesth Analg* 1937; 16: 22-5.
20. Miller RA. A new laryngoscope. *Anesthesiology* 1941; 2: 317-20.
21. Macintosh RR. A new laryngoscope. *Lancet* 1943; 1: 205.
22. Don Michael TA, Lambert Eh, Mehran A. Mouth-to-lung airway for cardiac resucitation. *Lancet* 1968; 2: 1329.
23. Brain AIJ. Studies on the laryngeal mask: first, learn the art. *Anaesthesia* 1991; 46: 417-22.
24. Verghese C, Mena G, Ferson DZ, Brain AIJ. Laryngeal mask airway. Capítulo 22. En: Hagberg CA. Benumof and Hagberg’s airway management. Editorial Elservier Saunders 2012.
25. Alexander CA. A modified Intravent laryngeal mask for ENT and dental anaesthesia. *Anaesthesia* 1990; 45: 892-3.
26. Kapila A, Addy, EV, Verghese C, Brain IJ. The intubating laryngeal mask airway: an initial assessment of performance. *Br J Anaesth* 1997; 79: 710-3.
27. Ferson DZ, Rosenblatt WH, Johansen MJ, Osborn I, Ovassapian A. Use of the Intubating LMA-Fastrach™ in 254 patients with difficult-to-manage airways. *Br J Anaesth* 2001; 95: 1175-81.
28. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2013; 118: 251-70.
29. Sharma V, Verghese C, McKenna PJ. Prospective audit on the use of LMA Supreme for airway management of adult patients undergoing elective orthopedic surgery in the prone position. *Br J Anesth* 2010; 105: 228-32.

30. Seet E, Rajeev s, Firoz T et al. Safety and efficacy of laryngeal mask aliway Supreme versus laryngeal mask airway proseal: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 27; 2010: 602-7.
31. Eschertzhuber S, Brimacombe J, Hohlrieder M, Keller C. The laryngeal mask Supreme \_ a single use laryngeal mask airway with an oesophageal vent. A randomised, cross-over study with the laryngeal mask airway ProSeal in paralysed, anaesthetised patients. *Anaesthesia* 2009; 64: 79-83.
32. Verghese C, Ramaswamy B. LMA Supreme \_ A new single-use LMA with gastric access: a report on its clinical efficacy. *Br J Anaesth* 2008; 101: 405-10.
33. Hosten T, Gurkan Y, Ozdamar D, Tekin M, Toker K, Solak M. A new supraglottic airway device: LMA Supreme, comparison with LMA ProSeal. *Acat Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 852-57.
34. Wong DT, Yang JJ, Jagannathan N. Brief review: The LMA Supreme<sup>TM</sup> supraglottic airway. *Can J Anesth* 2012; 59: 483-93.
35. Takahoko K, Iwasaki H, Sasakawa T, Suzuki A, Matsumoto H, Iwasaki H. Unilateral hypoglossal nerve palsy after use of the laryngeal mask airway supreme. *Case Rep Anesthesiol* 2014; 2014: 369563.
36. Aydogmus NT, Eksioglu B, Oba S et al. Comparison of laryngeal mask airway supreme and laryngeal mask airway proseal for laryngopharyngeal trauma and postoperative morbidity in children. *Rev Bras Anesthesiol* 2013; 63: 445-9.
37. Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesthesiol Sand* 2013; 47: 917-931.
38. Odin I, Nathan N. Anestésicos halogenados. EMC (Elsevier SAS, Paris), Anestesia-Reanimación, 36-285-A-10, 2005.
39. Zaballo M, Bastida E, Jiménez C, Agustí S, López-Gil MT. Predicted end-tidal sevoflurane concentration for insertion of Laryngeal Mask Supreme: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 170-4.
40. Miller's Anaesthesia. 7<sup>a</sup> edición. Churchill Livingstone 2009.
41. Miller's Anaesthesia. 8<sup>a</sup> edición. Elsevier Saunders 2015.
42. Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre. Remifentanil. En: Lima Cavalcanti. Anestesia venosa. SAERJ 2004.
43. Glass PSA, Hardman HD, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (G187084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-40.
44. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS et al - Pharmacokinetics of remifentanil (G187084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing elective

- inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903.
45. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P et al - The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.
  46. Glass PSA, Gan TJ, Howell S - A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: S7-14.
  47. Kallar SK, Hurt TW, Wetchler BV et al - A single blind, comparative study of the safety and efficacy of GI87084B and alfentanil for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: A32.
  48. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C et al - Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995; 80: 990-3.
  49. Bowdle TA, Rooke GA. Postoperative myoclonus and rigidity after anaesthesia with opioids. *Anesth Analg* 1994; 78: 783-6.
  50. Joshi P, Jhaveri R, Bauman V et al - Comparative trial of remifentanyl and alfentanil for anaesthesia induction. *Anesthesiology* 1993; 79: A379.
  51. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM et al - Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348-53.
  52. Baker KZ, Ostapovich N, Jackson T et al - Cerebral blood flow reactivity is intact during remifentanyl/N<sub>2</sub>O anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80: S27.
  53. Ostapovich ND, Baker KZ, Young WL - Characterization of EEG during remifentanyl/N<sub>2</sub>O anesthesia in neurosurgical patients. *Anesthesiology*, 1995; 83: A193.
  54. Kruger-Theimer E. Continuous intravenous infusion and multiple compartment accumulation. *Eur J Pharmacol* 1968; 4: 317-24.
  55. Schwilden H. A general method for calculating the dosage in the linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 379-86.
  56. Hull CJ, Van Beem HB, McLeod K et al. A pharmacodynamic model for pancuronium. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1113-23.
  57. Sheiner LB, Stanski DR, Voozeh S et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 358-71.
  58. Marsh BJ, Morton NS, White M, Kenny GN. A computer controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: S97.
  59. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PS. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts

- loss of consciousness? *Anesthesiology* 1999; 90: 92-7.
60. Struys MM, De Smet T, Depoorter B et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406.
  61. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
  62. Coppens M, Van Limmen JG, Schnider T et al. Study of the time course of the clinical effect of propofol compared with the time course of predicted effect-site concentration: performance of three pharmacokinetic-dynamic models. *Br J Anaesth* 2010; 104: 452-8.
  63. Hu C, Horstman DJ, Shafer SL. Variability of target-controlled infusion is less than the variability after bolus injection. *Anesthesiology* 2005; 102: 639-45.
  64. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD006059.
  65. Kazama T, Ikeda K, Morita K et al. Comparison of the effect-site  $k_{e0}$  of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 1517-27.
  66. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM et al. Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg* 2009; 108: 828-34.
  67. Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanyl to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. *Anesth Analg* 2009; 108: 852-7.
  68. Sneyd JR, Andrews CJ, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 778-83.
  69. Takita A, Masui K, Kazama T. On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 659-64.
  70. Perl T, Carstens E, Him A et al. Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Br J Anaesth* 2009; 103: 822-7.
  71. Brain AIJ. The development of the laryngeal mask – a brief history of the invention, every early clinical studies and experimental work from which the laryngeal mask evolved. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 4: 5-17.
  72. Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli.

- Anesthesiology 1997; 87: 213-27.
73. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998; 87: 949-55.
  74. Lee MP, Kua JS, Chiu WK. The use of remifentanil to facilitate the insertion of the laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 2001; 93: 359-62.
  75. Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2000; 84: 100-2.
  76. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
  77. Shafer SL, Gregg KM. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 147-69.
  78. Kodaka M, Handa F, Kawasaki J, Miyao H. Cp50 of propofol for laryngeal mask airway insertion using predicted concentrations with and without nitrous oxide. *Anaesthesia* 2002; 57: 956-59.
  79. Kim SH, Choi EM, Chang CH, Kim HK, Chung MH, Choi YR. Comparison of the effect-site concentrations of remifentanil for Streamlined Liner of the Pharynx Airway (SLIPA™) versus laryngeal mask airway SoftSeal™ insertion during target-controlled infusion of propofol. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 611-7.
  80. Burlacu CL, Gaskin P, Fernandes A, Carey M, Briggs L. A comparison of the insertion characteristics of the laryngeal tube and the laryngeal mask airway: a study of the ED50 propofol requirements. *Anaesthesia* 2006; 61: 229-3.
  81. Dixon WJ. Staircase bioassay: the up and down method. *Neurosci Biobehav Rev* 1991; 15: 47-50.
  82. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82.
  83. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
  84. Keller C, Brimacombe JR, Keller K, Morris R. Comparison of four methods for assessing airway sealing pressure with the laryngeal mask airway in adult patients. *Br J Anaesth* 1999; 82: 286-7.
  85. Brimacombe J, Berry A. A proposed fiber-optic scoring system to standardize

- the assessment of laryngeal mask airway position. *Anesth Analg* 1993; 76: 457.
86. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996; 85: 536-43.
  87. Paul M, Fisher DM. Are estimates of MAC reliable? *Anesthesiology* 2001; 95: 1362-70.
  88. Richebé P, Rivalan B, Baudouin L, Sesay M, Sztark F, Cros AM, et al. Comparison of the anaesthetic requirement with target-controlled infusion of propofol to insert the laryngeal tube vs. the laryngeal mask. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 858-63.
  89. Timmermann A, Cremer S, Eich C, Kazmaier S, Bräuer A, Graf BM, et al. Prospective clinical and fiberoptic evaluation of the Supreme laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 2009; 110: 262-5.
  90. Asai T, Brimacombe J. Cuff volume and size selection with the Laryngeal mask. *Anaesth* 2000; 55: 1179-84.
  91. Taylor IN, Kenny GN. Requirements for target-controlled infusion of propofol to insert the laryngeal mask airway. *Anaesthesia* 1998; 53: 222-6.
  92. Baik HJ, Kim JH, Lee CH. Laryngeal mask insertion during target-controlled infusion of propofol. *J Clin Anesth* 2001; 13: 175-91.
  93. Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth analg* 1985; 64: 1189-92.
  94. Baik HJ, Kim YJ, Kim JH. Lidocaine given intravenously improves conditions for laryngeal mask airway insertion during propofol target-controlled infusion. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26 :377-81.
  95. Gill PS, Shah J, Ogilvy A. Midazolam reduces the dose of propofol required for induction of anaesthesia and laryngeal mask airway insertion. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18 :166-70.
  96. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100:1353-72.
  97. Stroumpos C, Manolaraki M, Paspatis GA. Remifentanyl, a different opioid: potential clinical applications and safety aspects. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 355-64.

98. Grewal K, Samsoon G. Facilitation of laryngeal mask airway insertion: effects of remifentanil administered before induction with target-controlled propofol infusion. *Anaesthesia* 2001; 56: 897-901.
99. Bouvet L, Da-Col X, Rimmele T, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E. Optimal remifentanil dose for laryngeal mask airway insertion when co-administered with a single standard dose of propofol. *Can J Anesth* 2010; 57: 222-9.
100. Kim MK, Lee JW, Jang DJ, Shin OY, Nam SB. Effect-site concentration of remifentanil for laryngeal mask airway insertion during target-controlled infusion of propofol. *Anaesthesia* 2009; 64: 136-40.
101. Park HJ, Lee JR, Kim CS, Kim SD, Kim HS. Remifentanil halves the EC50 of propofol for successful insertion of the laryngeal mask airway and laryngeal tube in pediatric patients. *Anesth Analg* 2007; 105: 57-61.
102. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007; 62: 1266-80.
103. Del Blanco Narciso BB, Jimeno Fernandez C, Almendral Garrote J, Anadon Baselga MJ, Zaballos Garcia M. Effects of remifentanil on the cardiac conduction system. Our experience in the study of remifentanil electrophysiological properties. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5489-96.
104. Niksch A, Liberman L, Clapcich A, Schwarzenberger JC, Silver ES, Pass RH. Effects of remifentanil anesthesia on cardiac electrophysiologic properties in children undergoing catheter ablation of supraventricular tachycardia. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1079-82.
105. Zaballos M, Jimeno C, Almendral J, Atienza F, Patiño D, Valdes E, Navia J, Anadón MJ. Cardiac electrophysiological effects of remifentanil: study in a closed-chest porcine model. *Br J Anaesth* 2009; 103: 191-8.
106. Propofol requirement for insertion of cuffed oropharyngeal airway versus laryngeal mask airway with and without fentanyl: a dose-finding study. Tanaka M, Nishikawa T. *Br J Anaesth* 2003; 90: 14-20.
107. Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Cedrati V, Veglia F, Torri G. The target plasma concentration of propofol required to place laryngeal mask versus cuffed oropharyngeal airway. *Anesth Analg* 1999; 88: 917-20.
108. Handa-Tsutsui F, Kodaka M. Propofol concentration requirement for laryngeal mask airway insertion was highest with the ProSeal, next highest with the Fastrach, and lowest with the Classic type, with target-controlled infusion. *J Clin Anesth* 2005; 17: 344-347.

109. Jeon WJ, Kim KH, Suh JK, Cho SY. The use of remifentanyl to facilitate the insertion of the Cobre perilaryngeal airway. *Anesth Analg* 2009; 108: 1505-9.



## **ANEXOS**

## 7.1. Autorización del Comité Ético



Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

213



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA - ÁREA 1**

#### CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**ENSAYO CLÍNICO CÓDIGO:** SC50 (FIBHGM-ECNC002-2011)

**Nº. EudraCT:** 2011-001091-18

**TÍTULO:** "Concentración plasmática efectiva 50 de propofol requerida para la inserción de la Macarilla Laringea Supreme con o sin asociación de remifentanyl"

**PROTOCOLO:** 1.0, del 28 de febrero de 2011.

**HOJA DE INFORMACIÓN y CONSENTIMIENTO INFORMADO:** versión 2.0, del 06 de abril de 2011.

**PROMOTOR:** Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

y considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC actuando como comité unicéntrico, acepta que dicho ensayo sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. Matilde Zaballós García / Servicio de Anestesiología y Reanimación / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 03 de mayo de 2011

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero



C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid  
clic-hgu@salud.madrid.org Tel. 91-426 93 75 – Fax. 91-400 81 56

## Anexo 1

## 7.2. Autorización de la Agencia Española del Medicamento

22. Sep. 2011 13:36

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº0947 P. 1/3



**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

REFERENCIA: MUH/CLIN

FECHA: 20/09/2011

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

DESTINATARIO:

Fundación I. Biomédica H. Gregorio Marañón  
María C de la Cruz (responsable UCAICEC)  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/Doctor  
Esquerdo, 46 Pabellón de Gobierno planta B  
28007 Madrid  
España

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Estudio comparativo, randomizado y doble ciego de la concentración plasmática efectiva 50 de propofol requerida para la inserción de la Mascarilla Laríngea Supreme con o sin asociación de remifentanilo (Versión v2 05/09/2011)", N° EudraCT "2011-001091-18"

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

El promotor deberá enviar al CEIC de Referencia la versión del protocolo autorizada por esta Agencia (el título se ha modificado en esta versión aprobada por la AEMPS).

FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN

22 SET. 2011

ENTRADA N.º 366/11

CORREO ELECTRÓNICO

agencia@aecops.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 51 74 / 5215  
FAX: 91 822 50 76

Anexo 2

### **7.3. Consentimiento informado del paciente**

#### **Hoja de Información y Consentimiento Informado del paciente.**

**TÍTULO:** Concentración plasmática efectiva 50 de propofol requerida para la inserción de la Macarilla Laríngea Supreme con o sin asociación de remifentanilo

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** SC50 (FIBHGM-ECNC002-2011)

**PROMOTOR:** Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Matilde Zaballos García

**CENTRO:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. No obstante, antes de que usted dé su consentimiento para participar en el estudio, es necesario que entienda lo que supondrá su participación. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

El médico que lleva a cabo el estudio, Dra. Matilde Zaballos ha determinado que usted reúne los requisitos iniciales para su inclusión en el estudio. Sin embargo su inclusión en el estudio está sujeta a los procedimientos de selección que se describen en este documento, y a otros criterios de entrada.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si usted decide retirar su consentimiento para continuar su participación en el estudio, su médico del estudio le solicitará su permiso para realizar una evaluación final y recoger estos datos en un formulario de recogida de datos. Si no aceptase, no se incluirá ningún dato nuevo sobre usted en la base de datos.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

El presente estudio tiene como objetivo conocer la dosis de propofol (anestésico que se utiliza habitualmente para conseguir el sueño del paciente) asociado o no a remifentanilo (un opiáceo, que se utiliza también de forma habitual para el control de los estímulos dolorosos que se producen durante la intervención) que es necesario para colocar una mascarilla laríngea denominada Supreme. Esta mascarilla va a ser

utilizada para realizar la anestesia general que usted necesita para llevar a cabo su intervención quirúrgica. Se trata de un estudio que consistirá en administrar de forma lenta y guiada por un ordenador los anestésicos hasta que se alcance la concentración que le hemos asignado de forma previa. Los anestésicos que utilizamos son los que empleamos normalmente en los pacientes que son intervenidos de cirugías como la suya y forman parte de la práctica habitual que realizamos en la unidad de cirugía ambulatoria.

### **Número aproximado de participantes y duración prevista de su participación en el estudio**

El número previsto de participantes es de 50, y el estudio dura el periodo de tiempo que está usted en la unidad de cirugía ambulatoria, hasta que le damos el alta a su casa

### **Tratamientos del estudio**

Los aproximadamente 50 pacientes que participarán en este estudio que serán asignados al azar a los siguientes grupos de tratamiento:

- ✓ Los pacientes del grupo A recibirán propofol (fármaco para provocar el sueño)
- ✓ Los pacientes del grupo B recibirán propofol y remifentanilo (un opiáceo usado también de forma muy común en la anestesia)

Explicar las probabilidades de recibir cada uno de los tratamientos.

- Usted tendrá las mismas probabilidades de recibir una pauta u otra

Este es un estudio:

- doble ciego, es decir, que usted ni la persona que valora la calidad de la colocación de la mascarilla, (la enfermera del quirófano), sabrán cuáles son los fármacos que está recibiendo, excepto en caso de necesidad. De esta manera se garantiza una evaluación objetiva de la colocación de la mascarilla.

### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Este estudio utiliza los mismos fármacos que emplearíamos para hacer la anestesia que usted precisa para la cirugía, por tanto los beneficios y riesgos son los derivados de hacerle una anestesia general para su cirugía. Como uno de los requisitos para su inclusión es que usted sea un paciente sano y sin enfermedades asociadas, no hay riesgo añadido, como corresponde a su estado de salud. Con los resultados del presente estudio conoceremos de una forma muy precisa cuales son las dosis necesarias para colocar la mascarilla laríngea supreme. Con este conocimiento los anestesiólogos podremos saber de una forma más exacta que dosis administrar cuando queramos colocar esta mascarilla laríngea supreme a los pacientes.

### **SEGURO**

- Estará cubierto con una Póliza de Responsabilidad Civil contratada por el promotor del estudio, Fundación para la Investigación Biomedica del HGM, que cubre los daños y perjuicios derivados de su participación en este estudio, tal y como exige la legislación española aplicable (R.D. 223/2004, de 6 de febrero). El nombre de la compañía aseguradora es <incluirla> y el N° de Póliza: <incluirla>.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Su médico del estudio recogerá información acerca de usted. Esta información, en adelante denominada datos, se registrará sin su nombre en un formulario de recogida de datos. En todos estos formularios de recogida de datos, se sustituirá su nombre por un código. Todos los datos que se recojan se mantendrán confidenciales.

En ningún momento su identidad, incluyendo su nombre, será revelada en ningún trabajo, informe del estudio o publicación. Su médico del estudio mantendrá una lista confidencial que relaciona su nombre con su código y sólo personas autorizadas tendrán acceso a esta lista.

De acuerdo con la Ley vigente (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y sus reglamentos posteriores), tiene usted derecho a acceder a cualquier información inicial y actualizada sobre sus datos registrados; asimismo, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos se utilizarán para la evaluación del estudio, y pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios, relacionados o no con éste(o bien Los resultados de este estudio podrían ser usados para futura investigación médica.). Estos datos pueden remitirse para registro a las Autoridades Sanitarias. Representantes de las Autoridades Sanitarias, miembros de los comités éticos independientes y otras personas designadas por ley podrán revisar los datos proporcionados. Estos datos podrán utilizarse también en publicaciones sobre el medicamento en estudio.

## **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

- No está prevista compensación alguna o pago por participar en este estudio.

## **DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO PARTICIPANTE**

**Título: Concentración plasmática efectiva 50 de propofol requerida para la inserción de la Macarilla Laríngea Supreme con o sin asociación de remifentanilo**

**Código del Estudio: SC50 (FIBHGM-ECNC002-2011)**

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el  
Dr./Dra:.....(nombre del  
investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones.

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI ☐

NO ☐

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

### **ANEXO 3**

